

capecitabina

**Agente citostático****IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome do produto:** Xeloda®**Nome genérico:** capecitabina**Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:**

Comprimidos revestidos de 150 mg. Uso oral. Caixa com 60 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 500 mg. Uso oral. Caixa com 120 comprimidos.

**USO ADULTO****Composição***Princípio ativo:*Cada comprimido revestido de **Xeloda®** 150 mg contém:

Capecitabina ..... 150 mg

Cada comprimido revestido de **Xeloda®** 500 mg contém:

Capecitabina ..... 500 mg

*Excipientes:* lactose anidra, croscarmelose sódica, hipromelose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

**1. AÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Xeloda®** pertence ao grupo de drogas denominadas *agentes citostáticos*, que interrompem o crescimento das células tumorais ou cancerígenas. **Xeloda®** contém a substância ativa capecitabina, que é transformada no organismo (principalmente nos tecidos tumorais) em agente citostático.

**2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO**

**Xeloda®** é prescrito pelos médicos para o tratamento de câncer de mama e de câncer de cólon e reto (que são partes do intestino) em determinadas condições.

Câncer de mama

- **Xeloda®** em combinação com docetaxel é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático após falha da quimioterapia citotóxica que contém antraciclina.
- **Xeloda®** é indicado como monoterapia no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático resistente a regimes de quimioterapia com paclitaxel e antraciclina ou resistente a paclitaxel para pacientes em que a terapia adicional com antraciclina não está indicada, por exemplo, pacientes que receberam doses cumulativas de 400 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina ou equivalente. Define-se resistência como progressão da doença na vigência do tratamento, com ou sem resposta inicial, ou recorrência nos seis meses após término do tratamento adjuvante com antraciclina ou regimes que contêm antraciclina.

Câncer colorretal

- **Xeloda**<sup>®</sup> é indicado como monoterapia no tratamento adjuvante de pacientes com câncer colorretal. **Xeloda**<sup>®</sup> é indicado como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer colorretal metastático.

Câncer gástrico:

- **Xeloda**<sup>®</sup> é indicado como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer gástrico em estágio avançado, desde que associado com compostos de platina, tais como a cisplatina ou oxaliplatina.

### 3. RISCOS DO MEDICAMENTO

#### Contraindicações

Existem algumas condições em que o uso de **Xeloda**<sup>®</sup> está contraindicado, como em pacientes que tenham alergia conhecida a determinados medicamentos ou sejam portadores de determinadas doenças.

Você não deve tomar **Xeloda**<sup>®</sup> caso possua alergia conhecida a qualquer um de seus componentes. Portanto, deve informar ao seu médico, caso saiba que possui alergia ou hipersensibilidade a **Xeloda**<sup>®</sup> ou medicamentos à base de fluoropirimidinas.

Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

**Xeloda**<sup>®</sup> não deve ser administrado com sorivudina ou com seus análogos quimicamente semelhantes, como brivudina (vide item *Interações medicamentosas*).

Antes de iniciar o tratamento, certifique-se de que seu médico saiba que você tem:

- doenças do fígado ou dos rins;
- outras doenças.

Converse com o seu médico caso tenha dúvidas a respeito das possíveis contraindicações de **Xeloda**<sup>®</sup>.

Se existirem contraindicações para qualquer um dos agentes em combinação, o agente não deve ser utilizado.

#### Advertências e precauções

**Interrupção do tratamento:** o seu médico pode solicitar que você deixe de tomar **Xeloda**<sup>®</sup> durante algum tempo (ou que tome menor quantidade do mesmo, caso desenvolva qualquer efeito colateral de difícil controle).

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Xeloda**<sup>®</sup> foi prescrito a você individualmente, e, sob nenhuma circunstância, você deve dar **Xeloda**<sup>®</sup> para qualquer outra pessoa.

#### Principais interações medicamentosas

Antes de iniciar o tratamento, certifique-se de que o seu médico sabe que você está tomando outros medicamentos (inclusive aqueles não prescritos por um médico). Isso é extremamente importante, porque, ao tomar mais de um medicamento simultaneamente, você poderá estar diminuindo ou aumentando os efeitos dos medicamentos.

Avise o seu médico se estiver tomando anticoagulantes ou fenitoína.

#### Alterações nos resultados de exames laboratoriais

Normalmente o médico solicita que os pacientes sejam submetidos a exames laboratoriais periodicamente. **Xeloda**<sup>®</sup> pode causar alterações nos exames laboratoriais, e seu médico saberá como proceder adequadamente nesses casos. Siga corretamente a orientação do seu médico com relação às doses e eventuais interrupções do tratamento.

#### Gravidez e amamentação

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Não foram realizados estudos com mulheres grávidas que usavam **Xeloda**<sup>®</sup>, porém, com base nas propriedades farmacológicas e toxicológicas de **Xeloda**<sup>®</sup>, presume-se que **Xeloda**<sup>®</sup> possa causar dano para o feto, se administrado a mulheres grávidas.

Antes de iniciar o tratamento, você deve informar ao seu médico caso esteja grávida, caso pense que está grávida ou pretenda engravidar. Você não deve tomar **Xeloda**<sup>®</sup> caso esteja grávida ou pense que poderia estar.

Você não deve amamentar caso esteja tomando **Xeloda**<sup>®</sup>.

**Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso.**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Xeloda**<sup>®</sup> sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

**Este medicamento é contraindicado para crianças.**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

#### **4. MODO DE USO**

##### Aspecto físico

Os comprimidos de **Xeloda**<sup>®</sup> são cor-de-rosa.

##### Cuidados de administração

**Xeloda**<sup>®</sup> somente deve ser usado quando receitado por médico. Tomar os comprimidos pela manhã e à noite, 30 minutos após as refeições. Ingerir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

##### Doses

Seu médico prescreverá a dose adequada, dependendo da natureza de sua doença, de seu peso corpóreo e de sua resposta individual a **Xeloda**<sup>®</sup>. Seu médico o informará sobre a quantidade correta de comprimidos que você deverá tomar pela manhã e à noite. Não mude as doses por sua conta. Em alguns casos, pode ser necessário reduzir a dose, e seu médico saberá identificar essa situação para orientá-lo adequadamente.

##### Duração do tratamento

A duração do tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> varia, dependendo da natureza de sua doença e de sua resposta individual ao tratamento. Seu médico o informará sobre quando você deve parar de tomar **Xeloda**<sup>®</sup>.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

#### **5. REAÇÕES ADVERSAS**

Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

Adicionalmente aos efeitos benéficos de **Xeloda**<sup>®</sup>, é possível que ocorram efeitos indesejados durante o tratamento, mesmo quando usado conforme a prescrição médica. Os efeitos indesejados comumente ocorrem no início do tratamento. As reações indesejáveis mais comuns são diarreia, perda de apetite, náuseas, vômitos, feridas na boca, vermelhidão, formigamento, inchaço e adormecimento da palma das mãos e planta dos pés.

Esses efeitos colaterais normalmente melhoram rapidamente (dentro de dois a três dias) se o tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> for interrompido; o tratamento poderá, então, ser reiniciado, de acordo com as instruções do seu médico. Caso perceba qualquer um desses efeitos, você deve informar ao seu médico imediatamente a respeito.

**Diarreia:** caso você tenha mais de quatro evacuações por dia e diarreia durante a noite, pare de tomar **Xeloda**<sup>®</sup> imediatamente e procure seu médico para obter orientação adicional.

Você pode *perder o apetite* e ficar com *náusea* devido ao uso de **Xeloda**<sup>®</sup>. Caso você perceba que a quantidade de alimentos que você ingere diariamente está muito menor que a normal, procure o seu médico para obter informações adicionais.

Você poderá *vomit*ar enquanto estiver tomando **Xeloda**<sup>®</sup>. Caso vomite mais que uma vez durante um período de 24 horas, pare de tomar **Xeloda**<sup>®</sup> imediatamente e procure o seu médico para obter orientação adicional.

Algumas vezes, **Xeloda**<sup>®</sup> poderá causar formigamento, adormecimento, inchaço ou vermelhidão na palma das *mãos* e na planta dos *pés*. Caso os sintomas se agravem, com presença de DOR e inchaço ou bolhas, pare de tomar **Xeloda**<sup>®</sup> imediatamente e procure seu médico para obter orientação adicional.

Pode acontecer vermelhidão ou feridas na parte interna da boca. Caso você tenha feridas DOLORIDAS, pare de tomar **Xeloda**<sup>®</sup> imediatamente e procure seu médico para obter orientação adicional.

Foram observados outros efeitos colaterais menos comuns e normalmente leves, como erupções cutâneas, perda leve de cabelo, fadiga, febre, fraqueza, sonolência, cefaleia, dormência ou sensações de formigamento, alterações do paladar, tontura, insônia, inchaço das pernas, perda do apetite e desidratação.

Caso você esteja preocupado a respeito desses ou de qualquer outro efeito inesperado, consulte o seu médico.

**Atenção:** este é um medicamento novo, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

## 6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

As manifestações agudas de superdose incluem náusea, vômitos, diarreia, inflamação das mucosas, irritação e sangramento gastrointestinal e alterações no sangue.

Em caso de superdose aguda, interrompa o uso de **Xeloda**<sup>®</sup> imediatamente e procure orientação do seu médico.

## 7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

### Cuidados de armazenamento

Mantenha este medicamento sempre dentro da embalagem original, devidamente fechada, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

### Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). O uso de qualquer remédio com prazo de validade vencido não é aconselhável, podendo ser prejudicial à sua saúde.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

##### *Mecanismo de ação*

A capecitabina é um agente citotóxico, derivado do carbamato de fluoropirimidina, tumor ativado e tumor seletivo, que foi planejado para administração oral. A capecitabina é atóxica *in vitro*, porém, *in vivo*, ela é sequencialmente convertida para a fração citotóxica 5-fluorouracil (5-FU) que, por sua vez, é metabolizada adicionalmente. A formação de 5-FU é catalizada preferencialmente no tumor por um fator angiogênico associado ao tumor, denominado timidina fosforilase (ThyPase), minimizando assim a exposição dos tecidos saudáveis do organismo ao 5-FU sistêmico. A biotransformação enzimática sequencial da capecitabina para 5-FU leva a maiores concentrações dentro dos tecidos do tumor. Após a administração oral de capecitabina para pacientes com câncer colorretal (N = 8), a relação entre a concentração nos tumores colorretais e nos tecidos adjacentes foi de 3,2 (variação de 0,9 a 8,0). A relação entre a concentração de 5-FU no tumor e no plasma foi de 21,4 (variação de 3,9 a 59,9), enquanto a relação entre os tecidos saudáveis e o plasma foi de 8,9 (variação de 3,0 a 25,8). Foi medida a atividade da timidina fosforilase, observando-se que a mesma é quatro vezes maior no tumor colorretal primário que no tecido adjacente normal.

Outras pesquisas demonstraram que diversos tumores humanos, como câncer de mama, gástrico, colorretal, câncer de colo de útero e ovariano, apresentam nível de timidina fosforilase maior (capaz de converter 5'-DFUR [5'-deoxi-5-fluorouridina] em 5-FU) que os tecidos normais correspondentes.

Tanto as células normais quanto as células tumorais metabolizam o 5-FU para monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) e trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). Esses metabólitos causam dano à célula por meio de dois mecanismos diferentes. Inicialmente, o FdUMP e o cofator folato N5-10-metileno-tetrahidrofolato ligam-se ao timidilato sintetase (TS) para formar um complexo ternário covalente. Essa ligação inibe a formação de timidilato a partir do uracil. O timidilato é o precursor necessário do trifosfato de timidina, que por sua vez, é essencial para a síntese de DNA, de forma que uma deficiência desse composto pode inibir a divisão celular. Em segundo lugar, as enzimas nucleares de transcrição podem incorporar FUTP erroneamente, no lugar do trifosfato de uridina (UTP) durante a síntese de RNA. Esse erro metabólico pode interferir no processamento do RNA e na síntese proteica.

## Farmacocinética

### Absorção

Após administração oral, a capecitabina é rápida e extensamente absorvida, seguida de extensa conversão para os metabólitos 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) e 5'-DFUR. A administração com alimentos diminui a taxa de absorção da capecitabina, porém, com mínimo efeito sobre as áreas sob a curva (AUCs) do 5'-DFUR e de seu metabólito subsequente 5-FU. Com a dose de 1.250 mg/m<sup>2</sup> no 14º dia de administração após a ingestão de alimentos, as concentrações plasmáticas de pico (C<sub>máx</sub> em mcg/mL) para a capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL foram 4,47, 3,05, 12,1, 0,95 e 5,46, respectivamente. Os tempos para as concentrações plasmáticas de pico (T<sub>máx</sub> em horas) foram 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 e 3,34. Os valores da AUC<sub>0-∞</sub> em mcg x h/mL foram 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 e 36,3.

### Distribuição

#### Ligação proteica

Estudos realizados com plasma humano *in vitro* determinaram que as ligações da capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR e 5-FU às proteínas, principalmente à albumina, foram de 54%, 10%, 62% e 10%, respectivamente.

### Metabolismo

A capecitabina é metabolizada inicialmente, por meio da carboxilesterase hepática, para 5'-DFCR, a qual é convertida a seguir em 5'-DFUR por meio da citidina desaminase, localizada principalmente no fígado e nos tecidos tumorais.

A formação de 5-FU ocorre preferencialmente no tumor pela ação do fator angiogênico associado ao tumor, dThdPase ( timidina fosforilase), minimizando, assim, a exposição sistêmica dos tecidos sadios do organismo ao 5-FU sistêmico.

A AUC plasmática do 5-FU é de 6 a 22 vezes menor que aquela observada após a administração intravenosa em *bolus* de 5-FU (dose de 600 mg/m<sup>2</sup>). Os metabólitos da capecitabina tornam-se citotóxicos somente após sua conversão para 5-FU e para anabólitos do 5-FU (vide item *Farmacodinâmica*).

O 5-FU é então catabolizado, dando origem aos metabólitos inativos diidro-5-fluoruracil (FUH2), ácido 5-fluoro-ureidopropiônico (FUPA) e α-fluoro-β-alanina (FBAL), via diidropirimidina desidrogenase (DPD), a qual é limitante da taxa.

### Eliminação

As meias-vidas de eliminação (t<sub>1/2</sub> em horas) da capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU e FBAL foram de 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 e 3,23, respectivamente. A farmacocinética da capecitabina foi avaliada em uma faixa de dose de 502 a 3.514 mg/m<sup>2</sup>/dia. Os parâmetros da capecitabina, 5'-DFCR e 5'-DFUR medidos nos dias 1 e 14 foram similares. A AUC de 5-FU foi de 30% a 35% maior no dia 14, mas não aumentou subsequentemente (dia 22). Com doses terapêuticas, a farmacocinética da capecitabina e de seus metabólitos foi proporcional à dose, exceto para 5-FU.

Após sua administração oral, os metabólitos da capecitabina são recuperados principalmente na urina. Noventa e cinco e meio por cento da dose de capecitabina administrada é recuperada na urina. A excreção fecal é mínima (2,6%). O principal metabólito excretado na urina é FBAL, que representa 57% da dose administrada. Aproximadamente 3% da dose administrada é excretada na urina como droga não modificada.

### Terapia combinada

Os estudos fase I para avaliação dos efeitos de **Xeloda**<sup>®</sup> sobre a farmacocinética, tanto do docetaxel como do paclitaxel, e vice-versa, não demonstraram efeitos de **Xeloda**<sup>®</sup> sobre a farmacocinética do docetaxel ou do paclitaxel (C<sub>máx</sub> e AUC), assim como nenhum efeito do docetaxel ou do paclitaxel sobre a farmacocinética do 5'-DFUR, o metabólito mais importante da capecitabina.

## Farmacocinética em situações clínicas especiais

A análise farmacocinética da população foi realizada após o tratamento de 505 pacientes portadores de câncer colorretal com **Xeloda**<sup>®</sup>, na dose de 1.250 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia. Sexo, presença ou ausência de metástases hepáticas ao diagnóstico, *performance status* de Karnofsky, bilirrubina total, albumina sérica, TGO e TGP, não tiveram efeito estatístico significativo na farmacocinética do 5'-DFUR, 5-FU e FBAL.

### *Pacientes com insuficiência hepática em decorrência de metástases hepáticas*

Nenhum efeito clinicamente significativo foi observado na bioativação e na farmacocinética da capecitabina em pacientes portadores de câncer com insuficiência hepática leve a moderada devida a metástases hepáticas (vide item *Instruções especiais de dosagem*).

Não há dados farmacocinéticos de pacientes com insuficiência hepática grave.

### *Pacientes com insuficiência renal*

Com base em estudo farmacocinético em pacientes com câncer e insuficiência renal leve a grave, não há evidência de efeito do *clearance* de creatinina sobre a farmacocinética da droga intacta e do 5-FU. Foi constatado que o *clearance* de creatinina influencia a exposição sistêmica ao 5'-DFUR (35% de aumento da AUC quando o *clearance* de creatinina diminui em 50%) e ao FBAL (aumento de 114% da AUC quando o *clearance* de creatinina diminui em 50%). O FBAL é um metabólito sem atividade antiproliferativa; o 5'-DFUR é um precursor direto do 5-FU (vide itens *Instruções especiais de dosagem e Advertências*).

### *Idosos*

Baseado na análise farmacocinética da população, a qual incluiu pacientes com a idade variando de 27 a 86 anos, sendo 234 (46%) pacientes com idade superior ou igual a 65 anos, a idade não teve influência na farmacocinética do 5'-DFUR e 5-FU. A AUC do FBAL aumentou com a idade (20% de aumento na idade resultou em 15% de aumento na AUC do FBAL). Esse aumento provavelmente é devido à alteração na função renal (vide item acima *Pacientes com insuficiência renal*).

### *Raça*

Com base na análise farmacocinética da população, que incluiu 455 pacientes brancos (90,1%), 22 pacientes negros (4,4%) e 28 pacientes de outra raça ou etnia (5,5%), não houve diferenças quanto à farmacocinética entre pacientes negros e brancos.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Monoterapia – Carcinoma colorretal

Os dados de um estudo clínico controlado de fase III, multicêntrico, randomizado, em pacientes com câncer de cólon em estágio III (Dukes C) suportam o uso de **Xeloda**<sup>®</sup> como tratamento adjuvante de pacientes com câncer colorretal (*X-Act Study*: M66001). Nesse estudo, 1.987 pacientes foram randomizados para receber tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> (1.250 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido por período de descanso de uma semana, e administrado em ciclos a cada três semanas, durante 24 semanas), ou 5-FU e Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico) (esquema de tratamento Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico) endovenoso, seguido por 425 mg/m<sup>2</sup> endovenoso em *bolus* de 5-FU, nos dias 1 a 5, a cada 28 dias, durante 24 semanas). **Xeloda**<sup>®</sup> foi pelo menos equivalente ao 5-FU/LV endovenoso na sobrevida livre de doença ( $p = 0,0001$ ), margem de não – inferioridade de 1,2. Em toda a população randomizada, os testes para diferença entre **Xeloda**<sup>®</sup> e 5-FU/LV na sobrevida livre de doença, sobrevida global e sobrevida livre de recidiva mostraram razão de risco de 0,88 (IC de 95%, 0,77 – 1,01;  $p = 0,068$ ) e 0,86 (0,74 – 1,01;  $p = 0,060$ ), respectivamente. O acompanhamento médio no momento da análise foi de 6,9 anos.<sup>1</sup>

Os dados de dois estudos clínicos com desenho idêntico, multicêntricos, randomizados, controlados, de fase III, proporcionam suporte para o uso de **Xeloda**<sup>®</sup> como tratamento de primeira linha do câncer colorretal metastático (SO14695; SO14796). Nesses estudos, 603

pacientes foram randomizados para o tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> (1.250 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido de período de descanso de uma semana e sendo administrado como ciclo de três semanas). Outros 604 pacientes foram randomizados para o tratamento com 5-FU e Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico) (regime Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> de Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico) endovenoso, seguido de 425 mg/m<sup>2</sup> endovenoso de 5-FU em *bolus*, nos dias 1 a 5, a cada 28 dias).

Os índices de resposta objetiva global em toda a população randomizada (avaliação do pesquisador) foram 25,7% (**Xeloda**<sup>®</sup>) *versus* 16,7% (regime Mayo); p < 0,0002. A mediana do tempo para progressão foi de 140 dias (**Xeloda**<sup>®</sup>) *versus* 144 dias (regime Mayo). A mediana da sobrevida foi de 392 dias (**Xeloda**<sup>®</sup>) *versus* 391 dias (regime Mayo).<sup>2,3</sup>

#### Terapia combinada – Câncer gástrico:

Os dados de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado, de fase III proporcionam suporte à utilização de **Xeloda**<sup>®</sup> para o tratamento de pacientes com câncer gástrico metastático ou avançado.<sup>4</sup> Nesse estudo, 160 pacientes foram randomizados para tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> (1.000 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, por duas semanas, seguido por período de descanso de uma semana) e cisplatina (80 mg/m<sup>2</sup> em infusão de duas horas, a cada três semanas). Um total de 156 pacientes foram randomizados para tratamento com 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> por dia, infusão contínua dos dias 1 ao 5, durante três semanas) e cisplatina (80 mg/m<sup>2</sup>, em infusão no dia 1, a cada três semanas). O objetivo primário do estudo foi alcançado, **Xeloda**<sup>®</sup> foi equivalente ao 5-FU em combinação com cisplatina no que se refere à sobrevida livre de progressão (análise realizada na população por protocolo). O resultado da sobrevida global foi similar ao resultado da sobrevida livre de progressão (Tabela 1), ou seja, a combinação de **Xeloda**<sup>®</sup> e cisplatina foi equivalente à combinação de 5-FU e cisplatina no que se refere à mediana de sobrevida global.

**Tabela 1. Resumo dos resultados dos principais parâmetros de eficácia (PPP, Estudo ML17032)**

Parâmetro	Mediana (meses) (IC de 95%)		
	<b>Xeloda</b> <sup>®</sup> (capecitabina)/ cisplatina (N = 139)	5-FU / cisplatina (N = 137)	Razão de risco (IC de 95%)*
Sobrevida livre de progressão	5,6 (4,9; 7,3)	5,0 (4,2; 6,3)	0,81 (0,63; 1,04)
Sobrevida global	10,5 (9,3; 11,2)	9,3 (7,4; 10,6)	0,85 (0,64; 1,13)

\* Efeito do tratamento não ajustado em modelo proporcional de Cox.

Os dados de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, de fase III, comparando capecitabina com 5-FU e oxaliplatina com cisplatina em pacientes com câncer gástrico avançado, suporta o uso de **Xeloda**<sup>®</sup> como tratamento de primeira linha de câncer gástrico avançado.<sup>5-7</sup> Nesse estudo, 1.002 pacientes foram randomizados em um desenho fatorial 2x2 para um dos quatro braços seguintes:

– ECF: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> em *bolus* no dia 1, a cada três semanas), cisplatina (60 mg/m<sup>2</sup>, por infusão de duas horas, no dia 1, a cada três semanas) e 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> por dia, administrado por infusão contínua por meio de um acesso central).

– ECX: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> em *bolus*, no dia 1, a cada três semanas), cisplatina (60 mg/m<sup>2</sup> como uma infusão de duas horas no dia 1, a cada três semanas) e **Xeloda**<sup>®</sup> (625 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, continuamente).

– EOF: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> em *bolus* no dia 1, a cada três semanas), oxaliplatina (130 mg/m<sup>2</sup>



administrado em infusão de duas horas no dia 1, a cada três semanas) e 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> diariamente administrado por infusão contínua por meio de acesso central).

– EOX: epirrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> em *bolus* no dia 1, a cada três semanas), oxaliplatina (130 mg/m<sup>2</sup> administrado em infusão de duas horas no dia 1, a cada três semanas) e **Xeloda**<sup>®</sup> (625 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, continuamente).

As análises de eficácia primária na população por protocolo demonstraram a não inferioridade na sobrevida global para a capecitabina *versus* esquemas baseados no 5-FU (razão de 0,86, IC de 95%: 0,80 a 0,99) e para a oxaliplatina *versus* esquemas baseados na cisplatina (razão de 0,92, IC de 95%: 0,8 a 1,1). A sobrevida média global foi de 10,9 meses em esquemas baseados na capecitabina e 9,6 meses em esquemas com 5-FU. A sobrevida média global foi de 10,0 meses em esquemas baseados em cisplatina e 10,4 meses em esquemas baseados em oxaliplatina.

**Xeloda**<sup>®</sup> também tem sido usado em combinação com oxaliplatina no tratamento do câncer gástrico avançado.<sup>8-10</sup>

Câncer colo, colorretal e gástrico avançado: meta-análise

Uma meta-análise de seis estudos clínicos (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) suporta a substituição de 5-FU por **Xeloda**<sup>®</sup> no câncer gastrointestinal.<sup>11</sup> A análise conjunta inclui 3.097 pacientes tratados com esquemas que continham **Xeloda**<sup>®</sup> e 3.074 pacientes tratados com esquemas que continham 5-FU. A razão de risco para a sobrevida global foi de 0,96 (IC de 95%: 0,90; 1,02), indicando que os esquemas que continham **Xeloda**<sup>®</sup> são equivalentes aos esquemas que continham 5-FU.

#### Terapia combinada – Câncer de mama

Os dados de um estudo clínico multicêntrico, randomizado, controlado, de fase III proporcionam suporte à utilização de **Xeloda**<sup>®</sup> para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado, em combinação com docetaxel, após insucesso de quimioterapia citotóxica, incluindo uma antraciclina. Nesse estudo, 255 pacientes foram randomizados para tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> (1.250 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido por período de descanso de uma semana) e docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>, por infusão venosa de uma hora, a cada três semanas). Outros 256 pacientes foram randomizados para tratamento com docetaxel isoladamente (100 mg/m<sup>2</sup>, por infusão intravenosa de uma hora, a cada três semanas). A sobrevida foi superior no grupo tratado com a combinação **Xeloda**<sup>®</sup> + docetaxel (p = 0,0126). A mediana da sobrevida foi de 442 dias (**Xeloda**<sup>®</sup> + docetaxel) *versus* 352 dias (docetaxel isoladamente). Os índices de resposta objetiva global em toda a população randomizada (avaliação do pesquisador) foram 41,6% (**Xeloda**<sup>®</sup> + docetaxel) *versus* 29,7% (docetaxel somente); p = 0,0058. O tempo para a progressão da doença ou morte foi superior no grupo tratado com a combinação **Xeloda**<sup>®</sup> + docetaxel (p < 0,0001). A mediana do tempo até a progressão foi de 186 dias (**Xeloda**<sup>®</sup> + docetaxel) *versus* 128 dias (docetaxel isoladamente).

#### Monoterapia – Carcinoma de mama

Os dados de dois estudos clínicos multicêntricos, de fase II, proporcionam suporte ao uso de **Xeloda**<sup>®</sup> em monoterapia para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático ou localmente avançado após insucesso de um taxano e de regime quimioterápico que contém antraciclina ou para aqueles pacientes nos quais a terapia adicional com antraciclina não está indicada. Nesses estudos, um total de 236 pacientes foi tratado com **Xeloda**<sup>®</sup> (1.250 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, durante duas semanas, seguido de período de descanso de uma semana). Os índices de resposta objetiva global (avaliação do pesquisador) foram 20% (primeiro estudo) e 25% (segundo estudo). A mediana do tempo até a progressão foi de 93 e de 98 dias. A mediana da sobrevida foi de 384 e de 373 dias.<sup>12,13</sup>

### *Referências bibliográficas*

1. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H III, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*; 352:2696-2704, 2005.
2. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *JCO* : 2282-2292, 2001.
3. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *JCO* 4097-4106, 2001.
4. Clinical Study Report – ML17032 – An Open-label, Randomized, International Multi-center Phase III Study of Capecitabine (Xeloda®) in Combination with Cisplatin versus 5-FU/Cisplatin in Patients with Advanced and/or Metastatic Gastric Cancer. Research Report No. 1020559. May 2006 (CDS Vs 3.0).
5. Sumpter K, et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92:1976-1983 (CDS Vs 5.0).
6. Cunningham D, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: The REAL 2 Trial ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2006;24:18S. Abstract LBA4017 (CDS Vs 5.0)
7. Cunningham D, et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. ASCO Annual Meeting, Atlanta, Georgia, 06 June 2006. Slide presentation associated with Abstract LBA4017 (CDS Vs 5.0).
8. Park YH, et al. Oxaliplatin and capecitabine combination chemotherapy for patients with advanced gastric carcinoma: A pilot study results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:357S, Abstract 4199 (CDS Vs 5.0).
9. Park YH, et al. A phase II study of capecitabine plus 3-weekly oxaliplatin as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006;94(7):959-963 (CDS Vs 5.0).
10. Park YH, et al. A phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. ASCO Annual Meeting, Atlanta, Georgia, 02-06 June 2006. Poster associated with Abstract 4079 (CDS Vs 5.0).
11. Meta-analysis of trials comparing capecitabine versus 5-FU in gastrointestinal malignancies. (CDS Vs 6.0).
12. Griffin T. and Burger H-U. An open-label randomized phase II study comparing the efficacy and safety of continuous therapy with capecitabine, intermittent therapy with capecitabine and intermittent therapy with capecitabine in combination with oral leucovorin as first line therapy in patients with advanced and/or metastatic colorectal carcinoma. (Protocol SO14797). Research Report N-139265, October 28, 1997 (CDS Vs 1.1).
13. Osterwalder O. and Rutman O. Final Clinical Study Report. Protocol NO15542B. A phase 2 study of capecitabine (Ro 09-1978) in patients who have received previous treatment with paclitaxel (Taxol™) or docetaxel (Taxotere™) for locally advanced and/or metastatic breast cancer. Research Report N-181626, March 31, 2000 (CDS Vs 2.2).

### 3. INDICAÇÕES

#### Câncer de mama

- **Xeloda**<sup>®</sup> em combinação com docetaxel é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático após falha da quimioterapia citotóxica que contém antraciclina.
- **Xeloda**<sup>®</sup> é indicado em monoterapia no tratamento de pacientes com câncer de mama metastático resistente a regimes de quimioterapia com paclitaxel e antraciclina ou resistente a paclitaxel para pacientes em que a terapia adicional com antraciclina não está indicada, por exemplo, pacientes que receberam doses cumulativas de 400 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina ou equivalente. Define-se resistência como progressão da doença na vigência do tratamento, com ou sem resposta inicial, ou recorrência nos seis meses após término do tratamento adjuvante com antraciclina ou regimes que contém antraciclina.

#### Câncer colorretal

- **Xeloda**<sup>®</sup> é indicado em monoterapia no tratamento adjuvante de pacientes com câncer colorretal Dukes C (estágio III), submetidos à ressecção completa do tumor primário, nos casos em que haja preferência para terapia com fluoropirimidinas. **Xeloda**<sup>®</sup> demonstrou não inferioridade ao 5-FU/LV no que se refere à sobrevida livre de doença. Embora nem **Xeloda**<sup>®</sup> nem quimioterapia combinada prolonguem a sobrevida global, a quimioterapia combinada tem demonstrado uma melhor sobrevida livre de doença se comparada ao 5-FU/LV. O médico deve considerar esses resultados ao prescrever **Xeloda**<sup>®</sup> em monoterapia no tratamento adjuvante do câncer colorretal Dukes C.
- **Xeloda**<sup>®</sup> é indicado como tratamento de primeira linha de pacientes com carcinoma colorretal metastático, nos casos em que haja preferência para terapia com fluoropirimidinas. A quimioterapia combinada tem demonstrado benefício na sobrevida se comparado à monoterapia com 5-FU/LV. O uso de **Xeloda**<sup>®</sup> em vez de 5-FU/LV em combinação não foi adequadamente estudado para assegurar segurança ou a manutenção da vantagem de sobrevida.

#### Câncer gástrico:

- **Xeloda**<sup>®</sup> é indicado como tratamento de primeira linha para pacientes com câncer gástrico em estágio avançado, desde que associado com compostos de platina, como a cisplatina ou oxaliplatina.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Xeloda**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à capecitabina ou a quaisquer dos demais componentes da fórmula do produto.

**Xeloda**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes que apresentam história de reações graves e inesperadas à terapia com fluoropirimidinas ou com hipersensibilidade conhecida ao fluorouracil.

Como as outras fluoropirimidinas, **Xeloda**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com conhecida deficiência de DPD (diidropirimidina desidrogenase).

**Xeloda**<sup>®</sup> não deve ser administrado com sorivudina ou com seus análogos quimicamente semelhantes, como brivudina (vide item *Interações medicamentosas*).

**Xeloda**<sup>®</sup> é contraindicado a pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/min).

Se existirem contraindicações para qualquer um dos agentes em combinação, o agente não deve ser utilizado.

### 5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

### **Cuidados de armazenamento**

Manter este medicamento sempre dentro da embalagem original, devidamente fechada, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C) e fora da visão e do alcance de crianças.

### **Modo de usar**

Tomar os comprimidos pela manhã e à noite, até 30 minutos após as refeições. Ingerir os comprimidos com água, sem mastigá-los.

Este medicamento não deve ser usado depois da data de validade (VAL) impressa na embalagem.

### **Via de administração**

Oral.

## **6. POSOLOGIA**

### **Dosagem recomendada**

Os comprimidos de **Xeloda**<sup>®</sup> devem ser ingeridos sem mastigar, com água, até 30 minutos após a refeição.

#### *Monoterapia*

##### *Colo, colorretal e câncer de mama*

A dose recomendada para monoterapia de **Xeloda**<sup>®</sup> é 1.250 mg/m<sup>2</sup>, administrada duas vezes ao dia (pela manhã e à tarde; equivalente a 2.500 mg/m<sup>2</sup> de dose total diária) por 14 dias, seguidos de sete dias de descanso.

#### *Terapia combinada*

##### *Câncer de mama*

Em combinação com docetaxel, a dose recomendada de **Xeloda**<sup>®</sup> é de 1.250 mg/m<sup>2</sup>, administrada duas vezes ao dia (pela manhã e à noite; equivalente a 2.500 mg/m<sup>2</sup> de dose total diária) por 14 dias, seguidos de sete dias de descanso, associada ao docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup>, por infusão endovenosa durante 1 hora, a cada três semanas. A pré-medicação, de acordo com a bula de docetaxel, deve ser iniciada antes da administração de docetaxel para os pacientes que estiverem recebendo esse medicamento em combinação com **Xeloda**<sup>®</sup>.

##### *Câncer gástrico*

No tratamento combinado, a dose inicial recomendada de **Xeloda**<sup>®</sup> é 1.000 mg/m<sup>2</sup>, administrada duas vezes por dia, durante duas semanas, seguida de período de sete dias de descanso, ou 625 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes por dia, quando administrada continuamente (vide item *Resultados de eficácia*). A inclusão de agentes biológicos em um esquema de associação não tem efeito sobre a dose inicial de **Xeloda**<sup>®</sup>.

Pré-medicação para manter controlada a hidratação e antiemese, como descrito na bula da cisplatina e oxaliplatina, deve ser iniciada antes da administração de cisplatina para os pacientes que forem submetidos ao tratamento de **Xeloda**<sup>®</sup> em combinação com cisplatina ou oxaliplatina.

**Xeloda**<sup>®</sup> é administrado de acordo com a superfície corpórea. A Tabela 2 mostra exemplos de cálculos da dosagem recomendada e da dosagem reduzida para dose inicial de 1.250 mg/m<sup>2</sup> (vide item *Ajuste na dosagem durante o tratamento*).

**Tabela 2. Cálculo da dose de Xeloda<sup>®</sup>, de acordo com a superfície corpórea, para dose inicial de 1.250 mg/m<sup>2</sup> de Xeloda<sup>®</sup>:**

	Nível de dosagem 1.250 mg/m <sup>2</sup> (duas vezes ao dia)				
	Dose completa  1.250 mg/m <sup>2</sup>	Número de comprimidos de 150 mg e/ ou 500 mg por administração (cada administração pela manhã ou à noite)		Dose reduzida (75%)  950 mg/m <sup>2</sup>	Dose reduzida (50%)  625 mg/m <sup>2</sup>
Superfície corpórea (m <sup>2</sup> )	Dose por administração (mg)	150 mg	500 mg	Dose por administração (mg)	Dose por administração (mg)
≤ 1,26	1.500	–	3	1.150	800
1,27 – 1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39 – 1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53 – 1,66	2.000	–	4	1.500	1.000
1,67 – 1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79 – 1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93 – 2,06	2.500	–	5	1.950	1.300
2,07 – 2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

## Ajustes na dosagem durante o tratamento

### Geral

A toxicidade causada pela administração de **Xeloda**<sup>®</sup> pode ser controlada por tratamento sintomático e/ou modificação da dose de **Xeloda**<sup>®</sup> (interrupção do tratamento ou redução da dose). Uma vez que a dose foi reduzida, ela não deve ser aumentada posteriormente.

No caso de toxicidades em que o médico prescritor considere que é improvável agravamento ou risco de vida, o tratamento pode ser continuado na mesma dosagem sem redução ou interrupção.

Não são recomendadas modificações de dosagem para eventos grau 1. A terapia com **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser interrompida se um evento adverso grau 2 ou 3 acontecer. Uma vez que o evento adverso foi solucionado ou diminuiu de intensidade para grau 1, a terapia com **Xeloda**<sup>®</sup> pode ser reiniciada com dose total ou conforme ajuste de dose segundo a Tabela 3. Se um evento grau 4 acontecer, a terapia deve ser descontinuada ou interrompida até que o evento tenha sido solucionado ou diminuído para grau 1, quando a terapia deve ser reiniciada com 50% da dose original. Os pacientes tratados com **Xeloda**<sup>®</sup> devem ser informados sobre a necessidade de interromper o tratamento imediatamente se ocorrer toxicidade grave ou moderada. As doses de capecitabina não recebidas por causa da toxicidade não são substituídas.

**Hematologia:** os pacientes com contagens de neutrófilos na avaliação inicial basal < 1,5 x 10<sup>9</sup>/L e/ou com contagem de plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/L não devem ser tratados com **Xeloda**<sup>®</sup>. Caso avaliações laboratoriais não programadas durante um ciclo de tratamento mostrem toxicidade hematológica de grau 3 ou 4, o tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser interrompido.

A Tabela a seguir mostra as modificações de dose recomendadas após toxicidade relacionada a **Xeloda**<sup>®</sup>.

**Tabela 3. Recomendação de redução de dose para Xeloda®**

<b>Graus de toxicidade conforme o NCIC*</b>	<b>Alteração de dose durante um ciclo de tratamento</b>	<b>Ajuste de dose para o próximo ciclo (% da dose inicial)</b>
• <i>Grau 1</i>	Manter o nível de dosagem	Manter o nível de dosagem
• <i>Grau 2</i>		
– 1ª ocorrência	Interrompa até resolução para graus 0 - 1	100%
– 2ª ocorrência	Interrompa até resolução para graus 0 - 1	75%
– 3ª ocorrência	Interrompa até resolução para graus 0 - 1	50%
– 4ª ocorrência	Interrompa o tratamento permanentemente	Não aplicável
• <i>Grau 3</i>		
– 1ª ocorrência	Interrompa até resolução para graus 0 - 1	75%
– 2ª ocorrência	Interrompa até resolução para graus 0 - 1	50%
– 3ª ocorrência	Interrompa o tratamento permanentemente	Não aplicável
• <i>Grau 4</i>		
– 1ª ocorrência	Se o médico julgar ser melhor para o paciente continuar, interrompa até a resolução para graus 0 - 1 <i>ou</i> interrompa o tratamento permanentemente	50%
– 2ª ocorrência	Interrompa o tratamento permanentemente	Não aplicável

\* De acordo com *National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria* (versão 1) ou *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* do *Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute* versão 3.0. Para síndrome mão/ pé e hiperbilirrubinemia (vide item *Advertências*).

### ***Em combinação com docetaxel***

As seguintes modificações de dose são recomendadas para manejo de toxicidade relacionada à combinação **Xeloda®** e docetaxel:

**Tabela 4. Programação de redução de dose para Xeloda® em combinação com docetaxel**

Toxicidade graus conforme o NCIC*	Recomendação de modificação de dose	
	Alterações da dose de <b>Xeloda®</b> durante o ciclo de tratamento	Ajuste de doses para o próximo ciclo (% da dose inicial)
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Grau 1</i></li> </ul>		
	Manter o nível de dosagem (sem interrupção)	Xeloda: 100% da dose inicial Docetaxel: 100% (75mg/m <sup>2</sup> )
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Grau 2</i></li> </ul>		
– 1ª ocorrência	Interrompa até resolução para graus 0-1	Xeloda: 100% da dose inicial Docetaxel: 100% (75mg/m <sup>2</sup> )
– 2ª ocorrência da mesma toxicidade	Interrompa até resolução para graus 0-1	Xeloda: 75% da dose inicial Docetaxel: reduzir para 55mg/m <sup>2</sup>
– 3ª ocorrência da mesma toxicidade	Interrompa até resolução para graus 0-1	Xeloda: 50% da dose inicial <b>Docetaxel: interromper permanentemente</b>
– 4ª ocorrência da mesma toxicidade	<b>Interrompa o tratamento permanentemente</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Grau 3</i> Observação: se a toxicidade for hematológica, ver item sobre toxicidade hematológica. Para as demais seguir o esquema abaixo:</li> </ul>		
– 1ª ocorrência	Interrompa até resolução para graus 0-1	Xeloda: 75% da dose inicial Docetaxel: reduzir para 55mg/m <sup>2</sup>
– 2ª ocorrência	Interrompa até resolução para graus 0-1	Xeloda: 50% da dose inicial <b>Docetaxel: interromper permanentemente</b>
– 3ª ocorrência	<b>Interrompa o tratamento permanentemente</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Grau 4</i> Observação: se a toxicidade for hematológica, ver item sobre toxicidade hematológica. Para as demais seguir o esquema abaixo:</li> </ul>		
–1ª ocorrência	Se o médico julgar ser melhor para o paciente continuar, interrompa até a resolução para graus 0-1 <i>ou</i> <b>interrompa o tratamento permanentemente</b>	Xeloda: 50% da dose inicial <b>Docetaxel: interromper permanentemente</b>
– 2ª ocorrência	<b>Interrompa o tratamento permanentemente</b>	

\* National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria (NCIC CTC) versão 1.0 revisada em dezembro de 1994.

## Ajuste específico de dose em combinação com docetaxel

As modificações de dose de **Xeloda**<sup>®</sup> e/ou de docetaxel devem ser realizadas de acordo com o esquema geral de modificação de dose mencionado anteriormente, caso não seja indicado nada em contrário em relação aos ajustes específicos de dose. Para aquelas toxicidades consideradas improváveis de se tornarem graves ou com risco de vida, por exemplo, alopecia, paladar alterado, alterações das unhas, o tratamento pode ser continuado com a mesma dose, sem redução nem interrupção. No início do ciclo de tratamento, caso seja indicado o adiamento do tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> ou com docetaxel, a administração de ambos, **Xeloda**<sup>®</sup> e docetaxel, deve ser protelada até que os requisitos para o reinício da administração de ambas as drogas sejam atendidos. Caso deva ser descontinuado o docetaxel, o tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> pode ser reiniciado quando forem atendidos os requisitos para reinício do tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup>.

**Hematologia:** o tratamento pode continuar durante um episódio de neutropenia grau 3. Entretanto, o paciente deve ser monitorado rigorosamente e a administração de **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser interrompida se qualquer evento clínico grau 2 (exemplo, diarreia, estomatite, febre) coincidir com o episódio de neutropenia grau 3. Se ocorrer neutropenia grau 4, a administração de **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser interrompida até a recuperação para grau 0 – 1. O tratamento deve ser reiniciado somente quando a contagem de neutrófilos for  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  (Graus 0–1). Os pacientes com neutropenia  $< 0,5 \times 10^9/L$  (grau 4) durante mais de uma semana ou com estado febril ( $> 38^\circ C$ ) devem ter sua dosagem de docetaxel reduzida de  $75 \text{ mg/m}^2$  para  $55 \text{ mg/m}^2$ . Caso ocorra neutropenia grau 4 ou neutropenia febril com  $55 \text{ mg/m}^2$  de docetaxel, o docetaxel deve ser descontinuado. Os pacientes com contagens de neutrófilos na avaliação inicial basal  $< 1,5 \times 10^9/L$  e/ou com contagem de plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$  não devem ser tratados com a combinação **Xeloda**<sup>®</sup>/ docetaxel.

**Hipersensibilidade:** os pacientes que desenvolvem reações de hipersensibilidade grave (hipotensão com diminuição  $\geq 20 \text{ mmHg}$ , com broncoespasmo ou com rash/eritema generalizado) devem interromper o tratamento imediatamente e receber terapia adequada. Esses pacientes não devem ser expostos novamente à droga suspeita de haver causado a hipersensibilidade.

**Neuropatia periférica:** por ocasião da primeira ocorrência de toxicidade grau 2, reduzir a dose de docetaxel para  $55 \text{ mg/m}^2$ . Caso ocorra toxicidade grau 3, descontinuar o tratamento com docetaxel. Em ambos os casos, seguir o esquema de modificação de dose para **Xeloda**<sup>®</sup> já mencionado.

**Retenção de líquidos:** a toxicidade grave (graus 3 ou 4), como derrame pleural, derrame pericárdico ou ascite, que esteja possivelmente relacionada ao docetaxel deve ser estritamente monitorada. Em caso de ocorrência de referidas toxicidades, o tratamento com docetaxel deve ser descontinuado, e o tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> pode ser mantido sem modificação de dose.

**Insuficiência hepática:** geralmente, o docetaxel não deve ser administrado a pacientes com bilirrubina sérica acima do limite superior de normalidade. As seguintes modificações devem ser aplicadas à dose de docetaxel na eventualidade de valores anormais para ASAT, ALAT e/ou níveis de fosfatase alcalina:



**Tabela 5. Modificações da dose de docetaxel**

Valores ASAT e/ou ALAT	Valores fosfatase alcalina	Modificação da dose de docetaxel
$\leq 1,5 \times \text{LSN}$	e $\leq 5 \times \text{LSN}$	Sem modificação de dose
$> 1,5 \times \text{LSN} - \leq 2,5 \times \text{LSN}$	e $\leq 2,5 \times \text{LSN}$	Sem modificação de dose
$> 2,5 \times \text{LSN} - \leq 5 \times \text{LSN}$	e $\leq 2,5 \times \text{LSN}$	Reduzir em 25% (não inferior a $55 \text{ mg/m}^2$ )
$> 1,5 \times \text{LSN} - \leq 5 \times \text{LSN}$	e $> 2,5 \times \text{LSN} - \leq 5 \times \text{LSN}$	Reduzir em 25% (não inferior a $55 \text{ mg/m}^2$ )
$> 5 \times \text{LSN}$	ou $< 5 \times \text{LSN}$ (a não ser na presença de metástase óssea na ausência de qualquer distúrbio hepático)	Protelar a dose no máximo por duas semanas. Se não houver recuperação, descontinuar o docetaxel.

Após ter reduzido a dose de docetaxel durante um ciclo determinado, não se recomenda reduzir a dose para os ciclos subsequentes, a não ser em caso de observação de agravamento dos parâmetros. Em caso de melhora dos testes da função hepática após a redução prévia da dose de docetaxel, a dose de docetaxel pode ser aumentada novamente para o nível de dose anterior.

**Desidratação:** a desidratação deve ser evitada ou corrigida tão logo constatada. Os pacientes com anorexia, astenia, náusea, vômito ou diarreia podem ficar desidratados rapidamente. Caso ocorra desidratação de grau 2 (ou maior), o tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser imediatamente interrompido, e a desidratação deve ser corrigida. O tratamento não deve ser reiniciado até que o paciente esteja re-hidratado e todas as causas que precipitaram a desidratação tenham sido corrigidas ou controladas. As modificações de dose a serem aplicadas são aquelas para o evento adverso que causou a desidratação, de acordo com as diretrizes mencionadas.

#### Reduções para 75% e 50% da dose de Xeloda<sup>®</sup>

Para os pacientes que recebem monoterapia de **Xeloda**<sup>®</sup> ou **Xeloda**<sup>®</sup> em combinação com docetaxel, as tabelas a seguir apresentam a dosagem com 75% e 50%, calculadas de acordo com a área de superfície corpórea:

**Tabela 6. Dose de Xeloda<sup>®</sup> calculada, reduzida para 75% da dose padrão inicial**

Área de superfície corpórea ( $\text{m}^2$ )	Nível de dose de 950 $\text{mg/m}^2$ , duas vezes ao dia Dose por administração (mg)	Número de comprimidos administrados pela manhã		Número de comprimidos administrados à noite	
		150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
$\leq 1,26$	1.150	1	2	1	2
1,27 – 1,38	1.300	2	2	2	2
1,39 – 1,52	1.450	3	2	3	2
1,53 – 1,66	1.500	–	3	–	3
1,67 – 1,78	1.650	1	3	1	3
1,79 – 1,92	1.800	2	3	2	3
1,93 – 2,06	1.950	3	3	3	3
2,07 – 2,18	2.000	–	4	–	4
$\geq 2,19$	2.150	1	4	1	4

**Tabela 7. Dose de Xeloda® calculada, reduzida para 50% da dose padrão inicial**

Nível de dose de 625 mg/m <sup>2</sup> , duas vezes ao dia		Número de comprimidos administrados pela manhã		Número de comprimidos administrados à noite	
Área de superfície corpórea (m <sup>2</sup> )	Dose por administração (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
≤ 1,38	800	2	1	2	1
1,39 – 1,52	950	3	1	3	1
1,53 – 1,66	1.000	–	2	–	2
1,67 – 1,78	1.000	–	2	–	2
1,79 – 1,92	1.150	1	2	1	2
1,93 – 2,06	1.300	2	2	2	2
2,07 – 2,18	1.300	2	2	2	2
≥ 2,19	1.450	3	2	3	2

**Em combinação com cisplatina**

Para aquelas toxicidades consideradas improváveis de se tornarem sérias ou com risco de vida, por exemplo, alopecia, paladar alterado, mudanças das unhas, o tratamento pode ser continuado na mesma dose sem redução ou interrupção. Para mais informações sobre a cisplatina, veja as informações de prescrição para a cisplatina (presentes na bula do produto cisplatina).

*Modificação da dose para toxicidade hematológica*

Os pacientes podem iniciar um novo ciclo de tratamento de três semanas se sua contagem absoluta de neutrófilos (ANC) estiver acima de  $1.000 \times 10^6/L$ , e sua contagem de plaquetas estiver acima de  $100.000 \times 10^6/L$  no início do ciclo. Caso contrário, o tratamento deve ser atrasado até recuperação dos parâmetros hematológicos. Na Tabela 8 são apresentados parâmetros de modificações na dose para casos de toxicidade hematológica.

**Tabela 8. Programação da modificação da dose de Xeloda® (X) em combinação com cisplatina (P) para toxicidade hematológica no dia planejado do tratamento**

Contagem ANC (X $10^6/L$ )		Contagem de Plaquetas (X $10^6/L$ )	Dose ajustada de Xeloda® e de cisplatina no reinício do tratamento
≥ 1.500	e	≥ 100.000	X: 100% da dose iniciada, sem atrasos P: 100% da dose iniciada, sem atrasos
≥ 1.000 a < 1.500	e	≥ 100.000	X: 75% da dose iniciada, sem atrasos P: 75% da dose iniciada, sem atrasos
< 1.000	e/ou	< 100.000	X: postergar administração até recuperação de ANC ≥ 1.000 e plaquetas ≥ 100.000, então tratamento em 75% da dose iniciada se ANC ≥ 1000 para < 1.500 ou 100% da dose iniciada se ANC

			<p>≥ 1.500  P: postergar administração até recuperação de ANC ≥ 1.000 e plaquetas ≥ 100.000, então tratamento em 75% da dose iniciada se ANC ≥ 1.000 para &lt; 1.500 ou 100% da dose iniciada se ANC ≥ 1.500</p>
--	--	--	--

Se, durante o ciclo do tratamento ocorrer toxicidades doses dependentes, a administração de **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser interrompida durante o ciclo de tratamento, e as doses de **Xeloda**<sup>®</sup> e cisplatina devem ser reduzidas nos ciclos de tratamento subsequentes. Como mostra a Tabela 9.

**Tabela 9. Programação da modificação da dose de Xeloda<sup>®</sup> (X) em combinação com cisplatina (P) para toxicidade hematológica em um ciclo de tratamento**

Toxicidade dose limitante	Modificação da Dose de cisplatina e de Xeloda <sup>®</sup>
Grau 4 de neutropenia por mais que cinco dias	X: 75% da dose iniciada P: 75% da dose iniciada
Grau 4 de trombocitopenia	X: 50% da dose iniciada P: 50% da dose iniciada
Neutropenia febril, sepsia neutropênica, infecção neutropênica	X: deve-se descontinuar o tratamento, a menos que o médico julgue ser mais benéfico ao paciente continuar em 50% da dose iniciada, após toxicidade baixar para graus 0-1 P: Deve-se descontinuar o tratamento, a menos que o médico julgue ser mais benéfico ao paciente continuar em 50% da dose iniciada, após toxicidade baixar para graus 0-1

*Modificação da dose para toxicidade não hematológica: Xeloda<sup>®</sup>*

As recomendações para modificação da dose de **Xeloda**<sup>®</sup> aplicam-se para toxicidades consideradas relacionadas ao tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> e não para toxicidades relacionadas à cisplatina ou a outras combinações. Por exemplo, neurotoxicidade / ototoxicidade não requerem redução na dose de **Xeloda**<sup>®</sup>. Se o grau 2, 3 ou 4 de toxicidade não hematológica ocorrer, a administração de **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser imediatamente interrompida ou descontinuada, como mostrado na Tabela 3 (vide item *Advertências e Precauções*). A interrupção do tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser considerada como perda em dias de tratamento, sendo que as doses não aplicadas não devem ser compensadas. O esquema de tratamento deve ser mantido. Se o *clearance* de creatinina diminuir durante o tratamento para um valor inferior a 30 mL/min, o tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser descontinuado. A Tabela 10 relaciona as modificações de dose no esquema de tratamento para **Xeloda**<sup>®</sup> e cisplatina de acordo com o *clearance* de creatinina.

*Modificação de dose para toxicidade não hematológica: cisplatina*

As recomendações de modificação da dose de cisplatina devem ser seguidas quando a toxicidade for considerada relacionada ao tratamento com cisplatina e não a **Xeloda**<sup>®</sup> ou combinações. Para

os ajustes de doses de cisplatina, consultar as informações encontradas na bula desse produto (cisplatina).

Toxicidade renal: o *clearance* de creatinina deve ser maior que 60 mL/min antes de se iniciar o tratamento e deve ser novamente medido antes do início de cada ciclo de tratamento, usando a fórmula de *Cockcroft-Gault*. Após o primeiro ciclo de tratamento, se o *clearance* de creatinina for menor que 60 mL/min, o *clearance* de creatinina deve ser recalculado após 24 horas de hidratação.

A dose de cisplatina deve ser modificada nos pacientes com função renal comprometida, de acordo com o designado na bula do produto (cisplatina).

No estudo clínico que utilizava **Xeloda**<sup>®</sup> associado à cisplatina, a dose de cisplatina foi modificada como apresentado na Tabela 10.

**Tabela 10. Esquema de modificação da dose de cisplatina e Xeloda<sup>®</sup> de acordo com o *clearance* de creatinina**

<b>Clearance de creatinina</b>	<b>Dose de cisplatina</b>	<b>Dose de Xeloda<sup>®</sup></b>
≥ que 60 mL/min	Dose completa	Dose completa
41 a 59 mL/min	Mesma dose de cisplatina (em mg/m <sup>2</sup> ) que o valor do <i>clearance</i> de creatinina (em mL/min); por exemplo, se o <i>clearance</i> de creatinina for 45 mL/min, a dose de cisplatina deve ser 45 mg/m <sup>2</sup>	Dose completa
≤ 40 mL/min	Parar de utilizar cisplatina permanentemente	Dose completa*
≤ 30 mL/min	–	Parar de utilizar <b>Xeloda</b> <sup>®</sup> permanentemente

\* Se o *clearance* de creatinina cair para um valor menor que 40 mL/min, o tratamento com monoterapia de **Xeloda**<sup>®</sup> deve continuar enquanto o *clearance* de creatinina for > 30 mL/min.

Náuseas ou vômitos: para vômitos ou náuseas de graus 3 ou 4 que tenham ocorrido mesmo fazendo-se a correta profilaxia, a dose de cisplatina deve ser reduzida para 60 mg/m<sup>2</sup> nos ciclos subsequentes.

Ototoxicidade: pacientes sofrendo deteriorização funcional na audição, zumbidos ou perda significativa na audição de ondas de alta frequência no audiograma devem descontinuar o uso de cisplatina, mas devem continuar a usar **Xeloda**<sup>®</sup>.

Neurotoxicidade: pacientes com neurotoxicidade NCI-CTC grau 2 devem descontinuar o uso de cisplatina, mas devem continuar a usar **Xeloda**<sup>®</sup>.

## Instruções especiais de dosagem

### *Pacientes com insuficiência hepática devida a metástases hepáticas*

Em pacientes com disfunção hepática leve a moderada devida a metástases hepáticas, nenhum ajuste da dose inicial é necessário. Porém, tais pacientes devem ser cuidadosamente monitorados (vide itens *Farmacocinética e advertências*).

Não foram estudados pacientes com insuficiência hepática grave.

### *Pacientes com insuficiência renal*

Em pacientes com insuficiência renal moderada [*clearance* de creatinina 30 – 50 mL/min (Cockcroft e Gault)], na avaliação basal, recomenda-se reduzir a dose para 75% da dose inicial. Em pacientes com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 51 – 80 mL/min) não se recomendam ajustes da dose inicial. Recomenda-se monitoramento cuidadoso e interrupção rápida do tratamento, caso o paciente desenvolva evento adverso de grau 2, 3 ou 4, com subsequente ajuste de dose, como definido na Tabela 3 (vide item *Farmacocinética em situações clínicas especiais*). Caso o *clearance* de creatinina calculado diminua durante o tratamento para um valor abaixo de 30 mL/min, **Xeloda**<sup>®</sup> deve ser descontinuado. A recomendação de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal moderada se aplica tanto à monoterapia quanto ao uso em combinação. Para os cálculos de dosagem, vide a Tabela 2.

### *Crianças*

A segurança e a eficácia de **Xeloda**<sup>®</sup> em crianças não foram estabelecidas.

### *Idosos*

Para a monoterapia de **Xeloda**<sup>®</sup> não são necessários ajustes da dose inicial. Porém, os eventos adversos graves grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento foram mais frequentes em pacientes com mais de 80 anos de idade, em comparação com pacientes mais jovens. Quando **Xeloda**<sup>®</sup> foi usado em combinação com outro agente, pacientes idosos ( $\geq 65$  anos), comparados com pacientes mais jovens, tiveram mais reações adversas de grau 3 ou 4 e reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento. Recomenda-se efetuar monitoramento cuidadoso dos pacientes idosos. Em combinação com docetaxel, foi observada incidência aumentada de eventos adversos grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento e de eventos adversos graves relacionados ao tratamento em pacientes com 60 anos de idade ou mais. Para pacientes com 60 anos de idade ou mais, tratados com a combinação **Xeloda**<sup>®</sup> + docetaxel, recomenda-se a redução da dose inicial de **Xeloda**<sup>®</sup> para 75% (950 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia). Para o cálculo de dosagem, vide a Tabela 2.

## 7. ADVERTÊNCIAS

### *Geral*

Os pacientes tratados com **Xeloda**<sup>®</sup> devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade. A maioria dos efeitos adversos é reversível e não requer descontinuação permanente da terapia, embora a suspensão e o ajuste de dose possam ser necessários.

### *Diarreia*

**Xeloda**<sup>®</sup> pode induzir diarreia, a qual eventualmente pode ser grave. Os pacientes com diarreia grave devem ser monitorados cuidadosamente e, se ficarem desidratados, deverão receber fluidos com reposição de eletrólitos. Tratamentos padrão antidiarreia (por exemplo, loperamida) devem ser instituídos, caso indicado, o quanto antes. Caso necessário, a redução de dose deve ser efetuada (vide item *Posologia*).

### *Desidratação*

A desidratação deve ser evitada ou corrigida tão logo constatada. Os pacientes com anorexia, astenia, náusea, vômito ou diarreia podem ficar desidratados rapidamente. Caso ocorra desidratação de grau 2 (ou maior), o tratamento com Xeloda® deve ser imediatamente interrompido, e a desidratação deve ser corrigida. O tratamento não deve ser reiniciado até que o paciente esteja reidratado e todas as causas que precipitaram a desidratação tenham sido corrigidas ou controladas. As modificações de dose a serem aplicadas são aquelas para o evento adverso que causou a desidratação, de acordo com as diretrizes mencionadas.

### **Precauções**

O espectro da cardiotoxicidade observada com Xeloda® é similar ao de outras pirimidinas fluoretadas, isso inclui infarto do miocárdio, angina, disritmias, parada cardíaca, insuficiência cardíaca e alterações eletrocardiográficas. Esses eventos adversos podem ser mais comuns em pacientes com história prévia de doença coronariana.

Raramente, uma toxicidade grave e inesperada (por exemplo, estomatite, diarreia, neutropenia e neurotoxicidade) associada com 5-fluorouracil foi relacionada à deficiência da atividade da diidropirimidina desidrogenase (DPD). Uma ligação entre a diminuição dos níveis de DPD e o aumento dos efeitos tóxicos potencialmente fatais do 5-fluorouracil não pode, portanto, ser excluída.

Xeloda® pode induzir a síndrome mão-pé [eritrodisestesia palmar-plantar ou eritema acral (das extremidades) induzido por quimioterapia], que é uma toxicidade cutânea com gravidade que varia do grau 1 ao 3 (em pacientes que recebem monoterapia no âmbito da doença metastática, o tempo mediano do início é de 79 dias, com variação de 11 a 360 dias).

O grau 1 da síndrome mão-pé é definido como dormência, disestesia/ parestesia, formigamento ou eritema das mãos e/ou pés e/ou desconforto que não interrompe as atividades normais.

A síndrome mão-pé grau 2 está definida como eritema doloroso e inchaço dos pés e/ou mãos e/ou desconforto que afeta as atividades diárias do paciente. A síndrome mão-pé grau 3 está definida como descamação úmida, ulceração, bolhas ou dor intensa dos pés e/ou mãos e/ou desconforto grave que impede o paciente de trabalhar ou executar as atividades diárias normais.

Se a síndrome mão-pé grau 2 ou 3 ocorrer, a administração de Xeloda® deve ser interrompida até a resolução do evento ou diminuição da intensidade para grau 1. Após a ocorrência de síndrome mão-pé grau 3, as doses subsequentes de Xeloda® devem ser diminuídas (vide item *Posologia*). Quando Xeloda® e cisplatina são usados em combinação, o uso de vitamina B6 (piridoxina) não é aconselhado para tratamento sintomático ou tratamento profilático secundário da síndrome mão-pé, uma vez que casos publicados relatam que o uso de vitamina B6 (piridoxina) pode diminuir a eficácia da cisplatina.

Xeloda® pode induzir hiperbilirrubinemia. A administração de Xeloda® deve ser interrompida caso as elevações da bilirrubina relacionadas ao tratamento sejam > 3 vezes o limite superior de normalidade ou caso ocorram elevações das transaminases hepáticas (ALAT, ASAT) relacionadas ao tratamento, > 2,5 vezes o limite superior de normalidade. O tratamento pode ser reiniciado quando a bilirrubina diminuir para ≤ 3 vezes o limite superior de normalidade ou quando as transaminases hepáticas diminuírem para ≤ 2,5 vezes o limite superior de normalidade.

Em um estudo de interações medicamentosas, após dose única de varfarina, houve aumento significativo na AUC média (+57%) de S-varfarina. Esses resultados sugerem interação, provavelmente devida à inibição do sistema da isoenzima 2C9 do citocromo P-450, pela capecitabina. Os pacientes que recebem Xeloda® concomitantemente com tratamento anticoagulante oral com derivados cumarínicos devem ser rigorosamente monitorados com relação à resposta anticoagulante (tempo de protrombina ou INR), e a dose do anticoagulante deve ser ajustada apropriadamente.

## **Gestação e lactação**

**Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Não foram realizados estudos com mulheres grávidas que usavam **Xeloda**<sup>®</sup>; porém, com base nas propriedades farmacológicas e toxicológicas de **Xeloda**<sup>®</sup>, presume-se que **Xeloda**<sup>®</sup> possa gerar dano para o feto se administrado a mulheres grávidas. Em estudos sobre a toxicidade na reprodução de animais, a administração de capecitabina causou embriofetividade e teratogenicidade. Esses achados são efeitos esperados de derivados das fluoropirimidinas. A capecitabina deve ser considerada potencialmente teratogênica em humanos. **Xeloda**<sup>®</sup> não deve ser usado durante a gravidez. Se **Xeloda**<sup>®</sup> for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida enquanto estiver recebendo essa droga, ela deve ser advertida sobre o risco potencial para o feto. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar gravidez enquanto estiverem em tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup>.

Não se tem conhecimento se **Xeloda**<sup>®</sup> é excretado no leite humano. Em um estudo com administração de dose única de **Xeloda**<sup>®</sup> em ratas lactantes, uma quantidade significativa de metabólitos da capecitabina foi detectada no leite. A lactação deve ser descontinuada durante o tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup>.

## **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso.**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Xeloda**<sup>®</sup> sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

## **8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### **Pacientes idosos**

Entre os pacientes com câncer colorretal, com idades entre 60 e 79 anos, que recebiam **Xeloda**<sup>®</sup> em monoterapia no âmbito da doença metastática, a incidência de toxicidade gastrointestinal foi semelhante à da população geral. Em pacientes geriátricos, com 80 anos ou mais, uma porcentagem maior apresentou eventos adversos gastrointestinais reversíveis, grau 3 ou 4, como diarreia, náuseas e vômitos (vide item *Instruções especiais de dosagem*). Quando **Xeloda**<sup>®</sup> foi usado em combinação com outros agentes, pacientes idosos ( $\geq 65$  anos), comparados com pacientes mais jovens, tiveram mais reações adversas de grau 3 ou 4 e reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento.

Em uma análise nos dados de segurança de pacientes com 60 anos ou mais, tratados com **Xeloda**<sup>®</sup> em combinação com docetaxel, foi observada incidência aumentada de eventos adversos grau 3 ou 4 relacionados ao tratamento e reações adversas que levaram à descontinuação do tratamento devido a eventos adversos graves, quando comparados com pacientes com menos de 60 anos de idade.

### **Pacientes pediátricos**

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de **Xeloda**<sup>®</sup> em crianças.

### **Pacientes com insuficiência hepática e renal**

**Xeloda**<sup>®</sup> pode ser administrado a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada devida a metástases hepáticas sem que sejam necessários ajustes de dose, mas esses pacientes requerem monitoração rigorosa. Não foi estudada a administração de **Xeloda**<sup>®</sup> a pacientes com insuficiência hepática grave (vide item *Advertências*).

Em pacientes com insuficiência renal, a administração de **Xeloda**<sup>®</sup> requer atenção do médico, pois a incidência de eventos adversos graus 3 e 4 relacionados ao tratamento foi maior em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina 30 – 50 mL/min), sendo necessária monitoração do paciente e ajuste das doses, tanto em monoterapia com **Xeloda**<sup>®</sup> quanto na terapia combinada (vide itens *Advertências* e *Posologia*).

## 9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

*Anticoagulantes cumarínicos:* parâmetros de coagulação e/ou sangramento alterados foram relatados em pacientes que tomavam concomitantemente capecitabina e anticoagulantes derivados da cumarina, como a varfarina e femprocumona. Esses eventos ocorreram dentro de alguns dias e até alguns meses após o início da terapia com capecitabina e, em alguns casos, um mês após a interrupção da ingestão da capecitabina. Em um estudo de interação, após dose única de 20 mg de varfarina, a capecitabina aumentou a AUC da S-varfarina em 57%, com aumento de 91% do valor de INR. Pacientes tomando anticoagulantes derivados da cumarina concomitantemente com a capecitabina devem ser monitorados regularmente quanto a alterações nos seus parâmetros de coagulação (TP ou INR), e a dose de anticoagulante deve ser ajustada apropriadamente.

*Substratos do citocromo P-450 2C9:* não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com capecitabina e outras drogas conhecidas como sendo metabolizadas pelo citocromo P-450 2C9. Devem ser adotadas precauções quando **Xeloda**<sup>®</sup> for coadministrado com essas drogas.

*Fenitoína:* o aumento na concentração plasmática de fenitoína foi relatado durante o uso concomitante de capecitabina e fenitoína. Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com fenitoína, mas presume-se que o mecanismo de interação seja a inibição do sistema da isoenzima CYP 2C9 pela capecitabina (vide item acima *Anticoagulantes*). Pacientes que recebem fenitoína concomitantemente com capecitabina devem ser regularmente monitorados quanto ao aumento das concentrações plasmáticas de fenitoína.

*Interação droga/ alimento:* em todos os estudos clínicos, os pacientes foram instruídos a tomar **Xeloda**<sup>®</sup> até 30 minutos após uma refeição. Considerando que os dados de segurança e de eficácia atuais são baseados na administração com alimentos, recomenda-se que **Xeloda**<sup>®</sup> seja administrado com alimentos.

*Antiácidos:* o efeito dos antiácidos que contêm hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio sobre a farmacocinética de **Xeloda**<sup>®</sup> foi investigado em pacientes com câncer. Houve pequeno aumento nas concentrações plasmáticas de **Xeloda**<sup>®</sup> e de um metabólito (5'-DFCR); não houve nenhum efeito nos três principais metabólitos (5'-DFUR, 5-FU e FBAL).

*Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico):* foi investigado o efeito do Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico) sobre a farmacocinética da capecitabina em pacientes com câncer. O Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico) não tem nenhum efeito na farmacocinética da capecitabina e de seus metabólitos. Entretanto, Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico) possui um efeito na farmacodinâmica de **Xeloda**<sup>®</sup>, e sua toxicidade pode ser aumentada pelo Leucovorin<sup>®</sup> (ácido folínico).

*Sorivudina e análogos:* foi descrita na literatura interação clinicamente significativa entre sorivudina e 5-FU, resultante da inibição da diidropirimidina desidrogenase pela sorivudina. Essa interação acarreta aumento da toxicidade das fluoropirimidinas, que é potencialmente fatal. Assim, **Xeloda**<sup>®</sup> não deve ser administrado concomitantemente com sorivudina ou seus análogos quimicamente relacionados, como a brivudina (vide item *Contraindicações*). Deve haver período de espera de, no mínimo, quatro semanas entre o fim da terapia com sorivudinas ou seus análogos relacionados, como a brivudina, e início da terapia com **Xeloda**<sup>®</sup>.

## 10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS



## Experiência dos estudos clínicos

As reações adversas a medicamentos consideradas pelo investigador como possivelmente, provavelmente ou remotamente relacionadas com a administração de **Xeloda®** foram obtidas a partir de estudos clínicos conduzidos com **Xeloda®** em monoterapia (na terapia adjuvante de câncer do cólon, terapia de câncer colorretal metastático e câncer de mama metastático), e estudos clínicos conduzidos com **Xeloda®** em combinação com docetaxel ou com cisplatina.

### **Xeloda® em monoterapia – adjuvante em câncer colorretal:**

Os dados de segurança de **Xeloda®** em monoterapia foram relatados em um estudo de fase III em câncer colorretal (995 pacientes tratados com **Xeloda®** e 974 tratados com 5-FU/LV intravenoso). As reações adversas relacionadas ao tratamento relatadas mais frequentemente ( $\geq 10\%$ ) para **Xeloda®** nesse estudo foram distúrbios gastrintestinais, especialmente diarreia, estomatite, náuseas, vômitos, síndrome mão-pé, fadiga e letargia. As reações adversas relacionadas ao tratamento mais frequentes ( $\geq 5\%$ ) relatadas nesse estudo encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11. Resumo de reações adversas pelo menos remotamente relacionadas ao tratamento relatadas em  $\geq 5\%$  dos pacientes com câncer de colo tratados com **Xeloda®** em monoterapia ou 5-FU/LV intravenoso no âmbito de tratamento adjuvante

Sistema/ reação adversa	Xeloda®, 1.250 mg/m <sup>2</sup> , duas vezes ao dia N = 995		5-FU/LV i.v.* N = 974	
	Todos os graus %	Graus 3/4 %	Todos os graus %	Graus 3/4 %
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Diarreia	46	11	64	13
Estomatite	22	2	60	14
Náusea	33	2	47	2
Vômito	14	2	20	1
Dor abdominal	10	2	13	1
Constipação	6	–	7	< 1
Dor abdominal, parte superior	6	< 1	5	< 1
Dispepsia	5	< 1	4	–
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>				
Síndrome mão-pé	60	17	9	< 1
Alopecia	6	–	22	< 1
Rash	6	–	8	–
Eritema	6	1	5	< 1
<b>Distúrbios gerais</b>				
Fadiga	15	< 1	15	1
Letargia	10	< 1	9	< 1
Astenia	9	< 1	9	1
Febre	4	< 1	6	< 1
<b>Distúrbios neurológicos</b>				
Distúrbio do paladar	6	–	9	–
Vertigem	5	< 1	4	–
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>				
Anorexia	9	< 1	10	< 1
<b>Distúrbios oculares</b>				
Conjuntivite	5	< 1	5	< 1

Distúrbios hematológicos e linfáticos				
Neutropenia	2	< 1	8	5

\* Esquema da Clínica Mayo.

As reações adversas relacionadas ao tratamento no âmbito do tratamento adjuvante que ocorreram em < 5% foram semelhantes àquelas relatadas em pacientes com câncer de mama metastático (ver seções adiante).

**Xeloda® em monoterapia – câncer metastático de mama e colorretal:**

A Tabela 12 mostra as reações adversas que ocorreram em ≥ 5% dos pacientes (n = 949), relatadas como pelo menos remotamente relacionadas à administração de Xeloda®. A informação sobre a segurança está baseada em quatro estudos de Fase II em pacientes do sexo feminino com câncer de mama (n = 319) e 3 estudos (1 estudo de Fase II e 2 estudos de Fase III) em homens e mulheres com câncer colorretal (n = 630). O perfil de segurança de Xeloda® em monoterapia para as populações com câncer metastático de mama e câncer metastático colorretal é comparável.

Tabela 12. Resumo de reações adversas relatadas como pelo menos remotamente relacionadas a Xeloda® em ≥ 5% dos 949 pacientes com câncer metastático de mama e câncer metastático colorretal tratados com monoterapia de Xeloda®

Sistema / reação adversa	Xeloda® 1.250 mg/m <sup>2</sup> , duas vezes ao dia intermitentemente N = 949					
	Todos os graus		Grau 3		Grau 4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>						
Diarreia	470	(50)	107	(11)	18	(2)
Náusea	412	(40)	35	(4)		
Vômitos	261	(28)	31	(3)	3	(< 1)
Estomatites em geral (estomatite, inflamação da mucosa, ulceração da mucosa, ulceração da boca)	238	(25)	38	(4)	1	(< 1)
Dor abdominal	112	(12)	28	(3)	1	(< 1)
Constipação	79	(8)	5	(1)		
Dor abdominal, parte superior	62	(7)	7	(1)		
Dispepsia	55	(6)	1	(< 1)		
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>						
Síndrome mão-pé	503	(53)	151	(16)		
Dermatite	93	(10)	3	(< 1)		
Pele seca	66	(7)	1	(< 1)		
Rash eritematoso	57	(6)	1	(< 1)		
Alopecia	47	(5)				
<b>Distúrbios gerais</b>						
Fadiga	229	(24)	30	(3)		
Febre	86	(9)	2	(< 1)		
Fraqueza	59	(6)	7	(1)		
<b>Distúrbios neurológicos</b>						
Cefaleia	52	(5)	4	(< 1)		
Parestesia	47	(5)				
Tontura (excluindo vertigem)	45	(5)	1	(< 1)		
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>						

Anorexia	101	(11)	13	(1)	
Diminuição do apetite	71	(7)	4	(< 1)	
Desidratação	54	(6)	20	(2)	4 (< 1)
Perda de peso	32	(3)			
<b>Distúrbios oculares</b>					
Aumento do lacrimejamento	58	(6)			

**Fissuras na pele foram relatadas como estando pelo menos remotamente relacionadas a Xeloda® em menos que 2% dos pacientes em sete estudos clínicos concluídos (n = 949).**

**As seguintes reações adversas representam toxicidade conhecida da terapia com fluoropirimidina e foram relatadas como sendo remotamente relacionados a Xeloda® em menos de 5% dos pacientes em sete estudos clínicos concluídos (n = 949):**

***Distúrbios gastrintestinais:*** boca seca, flatulência, reações adversas relacionadas à ulceração/inflamação das membranas das mucosas, como esofagite, gastrite, duodenite, colite e hemorragia gastrointestinal.

***Distúrbios cardíacos:*** edema dos membros inferiores, dor torácica cardíaca, incluindo angina, cardiomiopatia, infarto/isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, morte súbita, taquicardia, arritmias atriais, incluindo fibrilação atrial e extrasístoles ventriculares.

***Distúrbios do sistema nervoso:*** alteração do paladar, insônia, confusão, encefalopatia e sinais cerebelares, como ataxia, disartria, alteração no equilíbrio e alteração na coordenação.

***Infecções e infestações:*** reações adversas relacionadas à depressão da medula óssea, comprometimento do sistema imune e/ou rompimento da membrana mucosa, tais como infecções locais, infecções sistêmicas fatais, incluindo etiologias bacteriana, viral e fúngica e sepse.

***Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático:*** anemia, depressão da medula óssea e pancitopenia.

***Distúrbios da pele e tecido subcutâneo:*** prurido, exfoliação localizada, hiperpigmentação cutânea, distúrbios ungueais, reações de fotossensibilidade e síndrome da radiosensibilização.

***Distúrbios gerais e relacionados ao local de administração:*** astenia, dor nas extremidades, letargia e dor torácica (não cardíaca).

***Olhos:*** irritação ocular.

***Respiratórios:*** dispneia e tosse.

***Musculoesqueléticos:*** dor lombar, mialgia e artralgia.

***Distúrbios psiquiátricos:*** depressão.

**Insuficiência hepática e hepatite colestática foram relatadas durante os estudos clínicos e após a comercialização, sendo que uma relação causal com o tratamento com Xeloda® não foi estabelecida.**

**Xeloda® e docetaxel em combinação:** as reações adversas associadas à monoterapia com Xeloda® também podem ocorrer quando Xeloda® é usado em combinação com docetaxel. As reações adversas mais frequentemente relacionadas ao tratamento ( $\geq 5\%$ ) relatadas em um estudo de fase III em pacientes com câncer de mama com insucesso no tratamento com antraciclina encontram-se na Tabela 13. Também são apresentadas as reações adversas relacionadas ao tratamento, relatadas no grupo de comparação desse estudo, usando a dose padrão de docetaxel.

**Tabela 13. Resumo de reações adversas relatadas como pelo menos remotamente relacionadas ao tratamento em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com Xeloda® combinado ao docetaxel**

Sistema/ reação adversa	Xeloda® 1.250 mg/m <sup>2</sup> , duas ao dia com docetaxel, 75 mg/m <sup>2</sup> / três semanas N = 251		Docetaxel 100 mg/m <sup>2</sup> /três semanas N = 255	
	Todos os graus %	Graus 3/4 %	Todos os graus %	Graus 3/4 %
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Estomatite	67	18	42	5
Diarreia	64	14	45	5
Náusea	43	6	35	2
Vômito	33	4	22	1
Constipação	14	1	12	–
Dor abdominal	14	2	9	1
Dispepsia	12	–	5	< 1
Dor abdominal, parte superior	9	–	6	1
Boca seca	5	–	4	–
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>				
Síndrome mão-pé*	63	24	7	1
Alopecia	41	6	42	7
Alterações nas unhas	14	2	15	–
Dermatite	8	–	9	1
Rash eritematoso	8	< 1	4	–
Alteração de coloração das unhas	6	–	4	< 1
Onicólise	5	1	5	1
<b>Distúrbios gerais</b>				
Astenia	23	3	22	5
Febre	21	1	29	< 1
Fadiga	21	4	25	5
Debilidade	13	1	9	2
Dor nos membros	9	< 1	8	< 1
Letargia	6	–	5	1
Dor	6	–	2	–
<b>Distúrbios neurológicos</b>				
Distúrbio do paladar	15	< 1	14	< 1
Parestesia	11	< 1	15	1
Vertigem	9	–	6	< 1
Cefaleia	7	< 1	8	1
Neuropatia periférica	5	–	10	1
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>				

Anorexia	12	1	10	1
Diminuição do apetite	10	–	4	–
Desidratação	8	2	5	1
Perda de peso	6	–	4	–
<b>Distúrbios oculares</b>				
Aumento do lacrimejamento	12	–	5	–
<b>Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo e ósseo</b>				
Mialgia	14	2	24	2
Artralgia	11	1	18	2
Dor lombar	7	1	6	1
<b>Distúrbios cardiovasculares</b>				
Edema dos membros inferiores	14	1	12	1
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				
Dor de garganta	11	2	7	< 1
Dispneia	7	1	9	< 1
Tosse	6	< 1	9	–
Epistaxe	5	< 1	5	–
<b>Infecção</b>				
Candidíase oral	6	< 1	7	< 1

(\*) Apenas grau 3.

**Xeloda® e cisplatina em combinação:**

As reações adversas mais frequentes relacionadas ao tratamento ( $\geq 5\%$ ) reportadas nos estudos fase III em pacientes com câncer gástrico avançado são apresentadas na tabela a seguir (Tabela 14). As reações adversas reportadas no braço de comparação desse estudo, usando 5-FU e cisplatina, são também apresentadas.

**Tabela 14. Resumo de reações adversas relatadas como pelo menos remotamente relacionadas ao tratamento em  $\geq 5\%$  dos pacientes tratados com Xeloda<sup>®</sup> combinado à cisplatina em câncer gástrico avançado**

Sistema/ reação adversa	Xeloda <sup>®</sup> 1.000 mg/m <sup>2</sup> , duas vezes ao dia, d 1 – 14 cisplatina 80 mg/m <sup>2</sup> , a cada três semanas (N = 156)		5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> /d, d 1 – 5 cisplatina 80 mg/m <sup>2</sup> , a cada três semanas (N = 155)	
	Todos os graus %	Graus 3/4 %	Todos os graus %	Graus 3/4 %
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>				
Náusea	56	2	55	3
Vômito	49	7	59	8
Estomatite	12	2	26	6
Diarreia	20	5	15	5
Constipação	5	< 1	12	–
Dor abdominal	5	< 1	4	–
<b>Desordens no sistema nervoso e linfático</b>				
Neutropenia	33	16	30	19
Leucopenia	14	3	17	4
Anemia	12	3	5	2
Trombocitopenia	6	2	6	1
<b>Distúrbios gerais</b>				
Astenia	14	2	17	< 1
Fadiga	15	< 1	10	< 1
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>				
Anorexia	28	2	28	< 1
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>				
Eritrodiastesia palmoplantar	22	4	4	–
Alopecia	6	–	8	–
<b>Distúrbios neurológicos</b>				
Vertigem	5	< 1	12	–
Cefaleia	6	–	3	–
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>				
Insônia	1	–	6	–
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>				
Soluço	< 1	–	5	–

**Reações de hipersensibilidade (2%) e isquemia/ infarto do miocárdio (3%) foram comumente relatados com o uso de Xeloda<sup>®</sup> em combinação com outros quimioterápicos, mas em menos de 5% dos pacientes.**

**Reações adversas raras ou incomuns relatadas com Xeloda<sup>®</sup> em combinação com outros quimioterápicos são compatíveis com as reações adversas relatadas com o uso de Xeloda<sup>®</sup> ou dos produtos combinados em monoterapia (ver informações de prescrição para produtos combinados).**

### **Anormalidades laboratoriais**

A tabela seguinte mostra as anormalidades laboratoriais observadas em 995 pacientes (no tratamento adjuvante de câncer de cólon) e 949 pacientes (no tratamento de câncer de mama ou de cólon metastático), independentemente da relação com a terapia com **Xeloda**<sup>®</sup>.

**Tabela 15. Anormalidades laboratoriais<sup>a</sup> com uso de **Xeloda**<sup>®</sup> em monoterapia no tratamento adjuvante de câncer de cólon e câncer de mama e de cólon metastático**

Parâmetro <sup>a</sup>	Xeloda <sup>®</sup> 1.250 mg/m <sup>2</sup> , duas vezes ao dia intermitentemente
	Pacientes com anormalidade graus 3 / 4 (%)
Aumento da ALAT (TGP)	1,6
Aumento da ASAT (TGO)	1,1
Aumento da fosfatase alcalina	3,5
Aumento de cálcio	1,1
Diminuição de cálcio	2,3
Diminuição de granulócitos	0,3
Diminuição de hemoglobina	3,1
Diminuição de linfócitos	44,4
Diminuição de neutrófilos	3,6
Diminuição de neutrófilos / granulócitos	2,4
Diminuição das plaquetas	2,0
Diminuição do potássio	0,3
Aumento da creatinina sérica	0,5
Diminuição do sódio	0,4
Aumento da bilirrubina	20
Hiperglicemia	4,4

<sup>a</sup> As anormalidades laboratoriais foram classificadas de acordo com as categorias da *NCIC CTC Grading System*.

A tabela a seguir apresenta anormalidades laboratoriais consideradas como relacionadas ao tratamento com **Xeloda**<sup>®</sup> em combinação com docetaxel observadas em 251 pacientes com câncer de mama metastático.

**Tabela 16. Anormalidades laboratoriais: Xeloda® em combinação com docetaxel**

	<b>Pacientes com anormalidade graus 3 / 4</b>	<b>Pacientes com piora em relação ao inicial, (qualquer grau)</b>	<b>Pacientes com piora em relação ao inicial, (grau 1 ou 2)</b>	<b>Pacientes com piora em relação ao inicial, (grau 3 ou 4)</b>
	(%)	(%)	(%)	(%)
<b>Xeloda 1.250 mg/m<sup>2</sup>, duas ao dia, + docetaxel,75 mg/m<sup>2</sup>/ três semanas (N = 251)</b>				
Diminuição da hemoglobina	9,6	65,4	61,8	3,6
Diminuição dos neutrófilos	63,3	80,8	17,9	62,9
Diminuição dos granulócitos	6,4	7,6	1,2	6,4
Diminuição dos linfócitos	88,8	64,6	57,4	7,2
Diminuição das plaquetas	2,8	37,9	35,1	2,8
Aumento da bilirrubina	8,8	22,0	14,0	8,0
Aumento da ALAT (TGP)	1,6	19,1	18,3	0,8
Aumento da ASAT (TGO)	2,8	22,3	20,7	1,6
Aumento da creatinina sérica	0,4	5,6	5,2	0,4
Aumento da fosfatase alcalina	0,8	25,5	25,5	0,0
Hiperglicemia	13,9	58,2	52,5	6,0
<b>Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>/três semanas (N = 255)</b>				
Diminuição da hemoglobina	5,9	70,2	68,2	2,0
Diminuição dos neutrófilos	72,2	82,88	11,0	71,8
Diminuição dos granulócitos	5,5	5,9	0,4	5,5
Diminuição dos linfócitos	83,9	65,5	58,4	7,1
Diminuição das plaquetas	2,8	20,4	18,4	2,0
Aumento da bilirrubina	3,1	5,8	3,1	2,7
Aumento da ALAT (TGP)	2,4	18,8	18,4	0,4
Aumento da ASAT (TGO)	3,5	18,8	18,0	0,8
Aumento da creatinina sérica	0,0	3,5	3,5	0,0
Aumento da fosfatase alcalina	2,0	21,2	20,8	0,4
Hiperglicemia	7,8	52,1	48,6	3,5

A tabela a seguir apresenta anormalidades laboratoriais consideradas como relacionadas ao tratamento com **Xeloda® (capecitabina)** em combinação com cisplatina, observadas em 302 pacientes com câncer gástrico.



**Tabela 17. Anormalidades laboratoriais: Xeloda® em combinação com cisplatina no tratamento de primeira linha para câncer gástrico avançado**

	Xeloda® 1.000 mg/m <sup>2</sup> , duas vezes ao dia, d 1 – 14 cisplatina, 80 mg/m <sup>2</sup> , a cada três semanas (N = 156)		5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> /d, d 1 – 5 cisplatina, 80 mg/m <sup>2</sup> , a cada três semanas (N = 155)	
	Pacientes com graus 3 e 4 (%)	Pacientes com grau 4 (%)	Pacientes com graus 3 e 4 (%)	Pacientes com grau 4 (%)
Diminuição da hemoglobina	23,1	3,2	19,4	8,4
Diminuição dos neutrófilos	23,1	2,6	21,9	8,4
Diminuição dos neutrófilos/granulócitos	26,9	3,2	25,2	8,4
Diminuição das plaquetas	5,1	0,6	3,9	1,9
Diminuição de sódio	9,6	0,6	6,5	1,3
Diminuição de potássio	7,1	1,3	5,8	1,3
Aumento da bilirrubina	3,8	1,3	2,6	1,3
Aumento da fosfatase alcalina	1,9	0,6	4,5	0,6
Aumento da ALAT (TGP)	0,0	0,0	3,2	0,6
Aumento da ASAT (TGO)	0,0	0,0	3,2	1,3
Diminuição da albumina	5,2	0,0	3,9	0,0
Aumento da creatinina	0,6	0,0	1,3	0,0
Aumento de glicemia de jejum	4,5	0,6	1,9	0,0
Diminuição de granulócitos	4,5	0,6	3,2	0,0
Diminuição de glóbulos brancos	8,3	1,3	11	2,6

#### **Pós-comercialização**

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a exposição pós-comercialização:

**Muito raro:** estenose do ducto lacrimal;

**muito raro:** insuficiência hepática e hepatite colestática foram relatadas durante os estudos clínicos e após a comercialização.

**Atenção:** este é um medicamento novo, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Nesse caso, informe ao seu médico.

#### **11. SUPERDOSE**

As manifestações agudas de superdose incluem náusea, vômitos, diarreia, mucosite, irritação e sangramento gastrointestinal e depressão da medula óssea. A conduta médica em caso de superdose deve incluir as intervenções médicas de tratamento e suporte habituais, com objetivo de corrigir as manifestações clínicas presentes e prevenir suas possíveis complicações.

#### **12. ARMAZENAGEM**

Xeloda® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

MS –1.0100.0549

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira – CRF-RJ n.º 4288

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça,  
por Hoffmann-La Roche Inc, Nutley, NJ, EUA

Ou

Productos Roche S.A. de C.V. Toluca, México

Embalado por: F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Ou

Productos Roche S.A. de C.V. Toluca, México

Importado e distribuído no Brasil por

**Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22710-104 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

**Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289**

**[www.roche.com.br](http://www.roche.com.br)**



**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

N.º do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 7.0C