

زتابین
کپسیتابین[®]

قرص روکش دار

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای
دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف زتابین® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع ترین سوالات در مورد داروی زتابین® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای کسب اطلاعات بیشتر می توانید به وب سایت شرکت داروسازی نانوآلوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.

زتابین® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟



نام اختصاصی داروی شما زتابین® و نام ژنریک آن کپسیتابین است. زتابین® به گروهی از داروها به نام "پیش دارو" تعلق دارد. این دارو در بدن توسط آنزیم‌ها به داروی ۵-فلورواوراسیل تبدیل می‌شود و با ایجاد اختلال در رشد سلول‌های سرطانی، از گسترش آنها در بدن جلوگیری می‌کند.

این دارو به شکل قرص روکش دار ۵۰۰ میلی گرمی بوده و در بلیسترهای ۱۰ عددی در جعبه‌های ۶۰ عددی موجود می‌باشد.

هر قرص روکش دار زتابین® حاوی کپسیتابین به عنوان ماده فعال دارویی و لاکتوز انیدر، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، میکرو کریستالین سلولز، کراس کارملوز سدیم، منیزیم استئارات و آب خالص به عنوان مواد جانبی می باشد. همچنین روکش قرص شامل هیدروکسی پروپیل متیل سلولز، تالک، تیتانیم دی اکساید و اکسیدهای آهن سنتتیک زرد و قرمز می باشد.

زتابین® در چه مواردی تجویز می شود؟



زتابین® در درمان سرطان کولون و همچنین در درمان سرطان سینه و کولورکتالی که به نواحی دیگر بدن

انتشار یافته مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو اغلب همراه با داروهای دیگر ضدسرطان و یا همراه با رادیوتراپی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

زتابین® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز بکار رود.

چه افرادی نباید زتابین® را دریافت کنند؟



- داروی زتابین® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر دچار مشکلات کلیوی شدید هستید؛
- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی جدی به کپسیتابین، ۵- فلورواوراسیل یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اید (به عنوان مثال سابقه حساسیت به لاکتوز انیدروز)؛ در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی زتابین® آورده شده است.
- اگر مبتلا به نقص آنزیمی کمبود دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD) هستید؛



قبل از دریافت داروی زتابین® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر دچار مشکلات قلبی و بیماری‌های عروق قلب هستید؛
- اگر دچار مشکلات کلیوی یا کبدی هستید؛
- اگر مبتلا به نقص آنزیمی DPD یا دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز هستید؛
- اگر دچار اختلالات انعقاد خون مانند هموفیلی هستید؛
- اگر داروی رقیق کننده خون مانند وارفارین یا کومادین دریافت می‌کنید؛


- اگر دچار بیماری خاصی هستید؛

- اگر باردار هستید و یا قصد باردار شدن دارید. مصرف این دارو می تواند موجب آسیب به جنین شود؛ در زمان درمان با زتابین® نباید باردار شوید. در مورد روش های جلوگیری از بارداری که در مدت درمان با زتابین® برای شما مناسب می باشد، با پزشک خود مشورت نمایید.

- اگر به نوزاد خود شیر می دهید و یا قصد این کار را دارید؛ از آنجا که میزان ورود دارو به شیر مادر ناشناخته است، با پزشک خود در مورد ادامه مصرف زتابین® و یا ادامه شیردهی مشورت نمایید. شما نباید دارو را در زمان شیردهی مورد استفاده قرار دهید.

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛

- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید؛

 ایمنی مصرف زتابین® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

زتابین® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. در طی مصرف این دارو، از وقوع بارداری جلوگیری کنید.

چنان چه احتمال می‌دهید که باردار باشید، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید.

میزان ترشح زتابین® در شیر مادر شناخته شده نیست؛ لذا مصرف این دارو در طی شیردهی توصیه نمی‌شود.

نپا آیا زتابین® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود

مشورت کنید، زیرا زتابین® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. مهمترین تداخلات دارویی زتابین® با داروهای زیر می باشد:

- مصرف همزمان زتابین® با داروهای ضد انعقاد خون از جمله وارفارین می تواند موجب تغییر شاخص های انعقادی و یا خونریزی شود. بنابراین در طی مصرف همزمان این دو دارو آزمایشات انعقادی خون باید تحت کنترل شدید و با فواصل کم صورت گیرد تا تنظیم دوز دقیق داروی ضدانعقاد امکان پذیر شود.
- مصرف همزمان زتابین® با داروی فنی توئین می تواند موجب تشدید بروز عوارض فنی توئین شود.

بنابراین سطح خونی فنی توئین باید به دقت پایش شود.

- مصرف همزمان زتابین® با داروی لوکوورین می تواند غلظت ۵- فلورو اوراسیل را در خون بالا برده و سمیت آن را افزایش دهد.

- مصرف همزمان زتابین® با سوبستراهای آنزیم CYP2C9 می تواند منجر به افزایش یا کاهش اثرات و عوارض زتابین® شود. بنابراین مصرف همزمان اینها باید تحت نظارت دقیق صورت گیرد.



قرص روکش دار زتابین® چگونه تجویز می شود؟

- قرص روکش دار زتابین® را دقیقا طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف قرص اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می دهد.
- قرص های روکش دار زتابین® را دوبار در روز، یکبار صبح و یک بار عصر، مصرف نمایید.
- دارو را بلافاصله بعد از صرف غذا همراه با آب میل نمایید. قرص های زتابین® را به طور کامل بلعیده و از

خرد کردن، نصف کردن یا جویدن آن خودداری نمایید.

- جهت دورانداختن قرص های استفاده نشده به صورت ایمن، با پزشک یا داروساز خود مشورت نمایید.

- در صورت مشاهده ی عارضه جانبی با زتابین® ممکن است پزشک شما تصمیمات زیر را اتخاذ کند:

● دوز داروی شما را تغییر دهد؛

● درمان شما را با داروی زتابین® به طور موقت تا اتمام یا کاهش عوارض جانبی قطع کند؛

● در صورت مشاهده ی عارضه جانبی شدید، درمان شما را با داروی زتابین® به طور کامل قطع کند؛

- در صورت مصرف بیش از اندازه داروی زتابین® با پزشک خود تماس گرفته و یا سریعاً به نزدیک ترین مرکز درمانی مراجعه نمایید؛

- چنان چه در ارتباط با نحوه مصرف زتابین® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

دوز زتابین®، فواصل تجویز و طول دوره درمان جهت درمان چقدر است؟



دوز دارو بسته به نوع بیماری، سطح بدن و شرایط زمینه ای شما متفاوت است. پزشک معالج بر اساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد. فواصل مصرف دارو و طول دوره درمان نیز بسته به نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند.

دوز متداول این دارو در درمان تک دارویی، ۱۲۵۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن است که به صورت خوراکی روزی دو بار به مدت دو هفته تجویز می‌شود. این دو هفته به علاوه یک هفته استراحت،

دوره درمانی ۳ هفته ای با این دارو را تکمیل می کند.

طول مدت درمان زمانی که این دارو به همراه داروهای دیگر مورد استفاده قرار می گیرد، ۶ ماه و یا ۸ دوره است.

دوز متداول این دارو هنگامی که همراه با داروی دسه تاکسل مورد استفاده قرار می گیرد، ۱۲۵۰ میلی گرم به ازای هر متر مربع از سطح بدن است که به صورت خوراکی روزی دو بار به مدت دو هفته، همراه با هفت روز استراحت، تجویز می شود. دوز داروی دسه تاکسل ۷۵ میلی گرم به ازای هر متر مربع طی انفوزیون یک ساعته، هر سه هفته می باشد.

در افراد با مشکلات کلیوی دوز دارو طبق نظر پزشک کاهش می‌یابد.

در صورت بروز عوارض جانبی جدی در طی مدت دریافت دارو، ممکن است پزشک شما تصمیم بگیرد که درمان را متوقف سازد و یا اینکه زمان یا دوز آن را تغییر دهد.

در صورت مصرف بیش از حد زتابین® چه باید کرد؟



چنان چه زتابین® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله پزشک خود را

در جریان بگذارید.

علائم ناشی از دریافت دوز بیش از حد داروی زتابین® می‌تواند شامل تهوع، استفراغ، اسهال، التهاب گوارشی و خونریزی و سرکوب مغز استخوان باشد.

در این شرایط پزشک جهت اصلاح تظاهرات بالینی، درمان حمایتی مناسب را انجام می‌دهد. در صورت لزوم ممکن است دیالیز برای شما انجام گیرد.



در صورت فراموشی مصرف یک دوز زتابین® چه اقدامی باید انجام دهید؟

- دوز فراموش شده دارو را به محض یادآوری مصرف کنید.
- در صورت نزدیک بودن به زمان مصرف دوز بعدی، دوز فراموش شده را استفاده نکرده و همانند روند قبل درمان را ادامه دهید.
- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.



در طی مصرف زتابین® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- داروی زتابین® با داروهای رقیق کننده خون از جمله وارفارین تداخل دارد. مصرف این داروها به صورت همزمان می تواند زمان انعقاد خون شما را تغییر داده و باعث خونریزی منجر به مرگ شود. این عارضه ممکن است در اولین روزهای مصرف زتابین® و در طول مدت درمان و یا حتی یک ماه بعد از قطع مصرف دارو، رخ دهد. ریسک این تداخل به دلیل ابتلای شما به بیماری سرطان بیشتر است. همچنین در صورتی که سن شما بالای ۶۰ سال باشد، احتمال این عارضه بالاتر می رود.

- در صورت استفاده همزمان داروهای رقیق کننده خون و داروی زتابین® پزشک شما مرتباً مدت زمان انعقاد خون شما را مورد آزمایش قرار می دهد تا در صورت لزوم دوز داروی رقیق کننده خون را تغییر دهد.
- اسهال در اثر استفاده داروی زتابین® شایع و در مواردی شدید است. در صورتی که تعداد دفعات اجابت مزاج بیشتر از ۴ بار در روز و یا بیشتر از تعداد دفعات معمول برای شما باشد، داروی خود را قطع کرده و بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. در صورت ابتلا به اسهال خونی شدید همراه با دل درد و تب با پزشک خود تماس گرفته و یا به نزدیک ترین مرکز درمانی در اسرع وقت مراجعه نمایید.

- زتابین® می‌تواند موجب مشکلات قلبی شود، از آن جمله می‌توان به حمله قلبی، کاهش جریان خون ورودی به قلب، درد در قفسه سینه، ضربان قلب نامنظم، تغییر در فعالیت الکتریکی قلب، مشکلات عضله قلب، نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی اشاره کرد. در صورت مشاهده هر گونه از علائم زیر داروی خود را قطع کرده و فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:

- درد قفسه سینه
- تنگی نفس
- احساس غش

● ضربان قلب نامنظم یا ضربان‌های پرشی

● افزایش وزن ناگهانی

● تورم مچ یا ساق پا

- در اثر مصرف داروی زتابین® ممکن است خستگی با علت نامعلوم اتفاق بیافتد.

- در زمان مصرف داروی زتابین® ممکن است کم آب شدن بدن (دهیدارسیون) رخ داده و در نتیجه باعث نارسایی ناگهانی کلیه شود که می‌تواند در ادامه منجر به مرگ شود. اگر شما قبل از استفاده از داروی

زتابین® دچار مشکلات کلیوی بوده‌اید و یا از داروهایی استفاده می‌کنید که می‌توانند موجب مشکلات کلیوی شوند، شما در معرض خطر بیشتری قرار دارید. حالت تهوع و استفراغ از عوارض جانبی شایع داروی زتابین® می‌باشد. اگر اشتهای خود را از دست داده‌اید، احساس ضعف می‌کنید و به تهوع، استفراغ و یا اسهال دچار هستید، زمان دهیدراته شدن بسیار سریع‌تر خواهد شد.

- زتابین® می‌تواند منجر به واکنش‌های شدید پوستی شود که در نهایت ممکن است به مرگ بیانجامد.

- زتابین® می‌تواند باعث ابتلا به "سندروم دست و پا" شود. این سندروم در اثر مصرف زتابین® شایع است و منجر به بی‌حسی و یا تغییر حسی در دست‌ها و پاها می‌شود و یا می‌تواند باعث قرمزی، درد و

تورم دست‌ها و پاهاى شما شود.

- در زمان مصرف زتابين[®] ممکن است به زخم‌هاى دهانى و يا زخم بر روى زبان، دچار شويد. وجود لکه‌هاى قرمز دردناک، تورم و زخم در دهان مى‌تواند شما را با مشکل در غذا خوردن مواجه کند.
- افزايش بيلی روبين خون يکى از عوارض شايع هنگام مصرف زتابين[®] است. پزشک شما در طول درمان با اين دارو ميزان بيلی روبين خون را مرتبا بررسى مى‌کند.
- پزشک شما در طول درمان با زتابين[®] ميزان سلول‌هاى خونى شما را بررسى مى‌کند. در صورت پايين

- آمدن تعداد سلول‌های سفید خونی، ریسک ابتلا به عفونت بالا می‌رود.
- در افراد بالای ۸۰ سال احتمال ابتلا به عوارض شدید و جدی داروی زتابین® بیشتر است.

بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



- در صورتی که داروی خود را بیشتر از مقدار تجویز شده استفاده کرده اید؛
- در صورتی که در اثر استفاده از دارو واکنش‌های حساسیتی مانند راش پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، تورم،

تاول، خس خس سینه، مشکل در تنفس یا صحبت کردن، خشونت غیر معمول صدا، تورم دهان، صورت، لبها، زبان یا گلو نشان دادید.

- در صورتی که در روز ۲ بار و یا بیشتر دچار استفراغ می‌شوید و یا به دلیل داشتن حالت تهوع تنها قادر به دریافت مقدار بسیار کمی غذا و آب هستید و یا به اسهال مبتلا می‌باشید، داروی خود را قطع کرده و فوراً با پزشک خود تماس بگیرید؛

- در صورت مشاهده راش پوستی، تاول و یا پوسته‌پوسته فوراً به پزشک خود اطلاع دهید. پزشک شما ممکن است در صورت جدی بودن عوارض پوستی داروی شما را قطع کند. در صورت مشاهده مجدد این علائم

از مصرف مجدد داروی زتابین® خودداری کنید.

- در صورت بروز علائم بی حسی و یا تغییر حس در دست‌ها و پاهای خود و یا قرمزی، درد و تورم در دست‌ها و پاها و عدم توانایی در انجام امور روزمره، داروی خود را قطع کرده و فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.
- در صورت بروز قرمزی، درد، تورم و زخم در دهان و زبان که منجر به ایجاد مشکل در هنگام غذا خوردن می‌شود، داروی خود را قطع کرده و بلافاصله با پزشک خود تماس بگیرید. پزشک خود را در جریان تمامی عوارض جانبی دارو که اذیت‌کننده است و در طول زمان از بین نمی‌رود، قرار دهید.
- در صورتی که دچار تب ۳۸ درجه سانتیگراد و بالاتر هستید و یا علائم و نشانه‌های مربوط به عفونت دارید

سریعا با پزشک خود تماس بگیرید.

- در صورت تغییر ناگهانی در میزان بینایی، درد چشم و یا التهاب آن فوراً پزشک خود را در جریان قرار دهید.

نظا زتاین® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، زتاین® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف کننده بروز نخواهد کرد. به نظر میرسد سالمندان نسبت به بروز عوارض حساس تر باشند.

عوارضی که در اینجا نام برده می شوند، همه عوارض احتمالی زتابین® را شامل نمی شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض بسیار شایع** چیست؟

عارضه ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض شایع** چیست؟

عارضه ای شایع است که در ۱۰٪-۵٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض نادر** چیست؟

عارضه ای نادر است که در کمتر از ۵٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

شدت عوارض جانبی زتایین® بسته به نوع بیماری، دوز دارو، میزان عملکرد کبدی و داروهای مصرفی همزمان می تواند بیشتر یا کمتر شود.

عوارض بسیار شایع زتایین® عبارتند از:

- تورم اندام ها
- خستگی، تب، درد
- التهابات پوستی، سندروم دست و پا

- اسهال، تهوع، استفراغ، درد شکمی، التهاب مخاط دهان، کاهش اشتها، بی‌اشتهایی، یبوست
- کاهش سلولهای خونی (لمفوپنی، آنمی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی)
- افزایش بیلی روبین
- سوزن سوزن شدن
- التهاب چشم
- تنگی نفس

عوارض شایع زتایین® عبارتند از:

- ترومبوز وریدی، درد قفسه سینه
- سردرد، بیحالی، سرگیجه، بی خوابی، تغییر خلق و خوی، افسردگی
- ایجاد مشکل در ناخن‌ها، راش پوستی، تغییر رنگ پوست، کچلی، قرمز شدن پوست
- دهیدراسیون یا از دست دادن آب بدن
- اختلالات حرکتی گوارشی، ناراحتی در دهان، سوء هاضمه، اختلالات التهابی دستگاه گوارش فوقانی، خونریزی، انسداد روده، تغییر حس چشایی

- کمردرد، ضعف، نوروپاتی، درد عضلانی، درد مفاصل، درد اندام

- دید غیر طبیعی، ورم ملتحمه

- سرفه

- عفونت ویروسی

عوارض نادر زتایین® عبارتند از آنژین، آسم، کاهش ضربان قلب، برونشیت، سرفه، نارسایی قلبی، اختلال انعقاد خون، گیجی، تعریق، اختلال تکلم، التهاب مری، عفونت قارچی، زخم یا ورم معده، استفراغ خونی، نارسایی

کبدی، تنگی مجاری اشکی، نارسایی کلیوی، ناراحتی های تنفسی، زخم های پوستی، افزایش ضربان قلب

زتابین® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟



زتابین® را دور از نور و رطوبت و در دمای زیر ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری نمایید.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

زتابین® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.



نکات کلی که ضمن مصرف زتابین® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف زتابین® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله زتابین® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.

- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را از پزشک یا داروساز خود بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه ای، بدون نسخه، فرآورده های طبیعی یا گیاهی و ویتامین ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- زتابین® تنها توسط پزشک متخصص انکولوژی قابل تجویز است.
- چنانچه در مورد زتابین® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



نانو فناوری اوران دارویی الوند
NANO ALVAND

ساخت شرکت نانو فناوری اوران دارویی الوند
کرج-ایران

تاریخ آخرین بازنگری:
ژانویه ۲۰۱۷ برابر با دی ۱۳۹۵

ایران - البرز - کرج - شهرک صنعتی سیمین دشت - خیابان هفتم غربی
تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com
وب سایت: www.nanoalvand.com

Xetabin[®]
Capecitabine

Film-coated tablets

Read all of this leaflet carefully for
complete instruction

WARNING: XETABIN®-WARFARIN INTERACTION

Patients receiving concomitant CAPECITABINE and oral coumarin-derivative anticoagulant therapy should have their anticoagulant response (INR or prothrombin time) monitored frequently in order to adjust the anticoagulant dose accordingly. A clinically important CAPECITABINE -Warfarin drug interaction was demonstrated in a clinical pharmacology trial. Altered coagulation parameters and/or bleeding, including death, have been reported in patients taking CAPECITABINE concomitantly with coumarin- derivative anticoagulants such as warfarin and phenprocoumon. Postmarketing reports have shown clinically significant increases in prothrombin time (PT) and INR in patients who were stabilized on anticoagulants at the time CAPECITABINE was introduced. These events occurred within several days and up to several months after initiating CAPECITABINE therapy and, in a few cases, within 1 month after stopping CAPECITABINE. These events occurred in patients with and without liver metastases. Age greater than 60 and a diagnosis of cancer independently predispose patients to an increased risk of coagulopathy.

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Colorectal Cancer

- CAPECITABINE is indicated as a single agent for adjuvant treatment in patients with Dukes' C colon cancer who have undergone complete resection of the primary tumor when treatment with fluoropyrimidine therapy alone is preferred.
- CAPECITABINE is indicated as first-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma when treatment with fluoropyrimidine therapy alone is preferred.

1.2. Breast Cancer

- CAPECITABINE in combination with Docetaxel is indicated for the treatment of patients with metastatic breast cancer after failure of prior anthracycline-containing chemotherapy.
- CAPECITABINE monotherapy is also indicated for the treatment of patients with metastatic breast cancer resistant to both paclitaxel and an anthracycline-containing chemotherapy regimen.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

CAPECITABINE tablets should be swallowed whole with water right after a meal. Do not crush or cut CAPECITABINE tablets. CAPECITABINE dose is calculated according to body surface area.

2.1. Standard Starting Dose

Monotherapy (Metastatic Colorectal Cancer, Adjuvant Colorectal Cancer, Metastatic Breast Cancer):

The recommended dose of CAPECITABINE is 1250 mg/m² administered orally twice daily (morning and evening; equivalent to 2500 mg/m² total daily dose)

for 2 weeks followed by a 1-week rest period given as 3-week cycles(see table 1). Adjuvant treatment in patients with Dukes' C colon cancer is recommended for a total of 6 months [i.e., CAPECITABINE 1250 mg/m² orally twice daily for 2 weeks followed by a 1-week rest period, given as 3- week cycles for a total of 8 cycles (24 weeks)].

Table 1 CAPECITABINE Dose Calculation According to Body Surface Area

| Dose Level 1250 mg/m² Twice a Day | | Number of Tablets to be Taken at Each Dose (Morning and Evening) | |
|---|-------------------------------|---|---------------|
| Surface Area (m²) | Total Daily Dose* (mg) | 150 mg | 500 mg |
| ≤ 1.25 | 3000 | 0 | 3 |
| 1.26-1.37 | 3300 | 1 | 3 |
| 1.38-1.51 | 3600 | 2 | 3 |

| | | | |
|-------------|------|---|---|
| 1.52-1.65 | 4000 | 0 | 4 |
| 1.66-1.77 | 4300 | 1 | 4 |
| 1.78-1.91 | 4600 | 2 | 4 |
| 1.92-2.05 | 5000 | 0 | 5 |
| 2.06-2.17 | 5300 | 1 | 5 |
| ≥ 2.18 | 5600 | 2 | 5 |

***Total Daily Dose divided by 2 to allow equal morning and evening doses**

In Combination with Docetaxel (Metastatic Breast Cancer):

In combination with Docetaxel, the recommended dose of CAPECITABINE is 1250 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 1-week rest period, combined with Docetaxel at 75 mg/m² as a 1-hour intravenous infusion every 3 weeks. Pre-medication, according to the Docetaxel labeling, should be started prior to Docetaxel administration for patients receiving the CAPECITABINE plus Docetaxel combination. **Table 1** displays the total daily dose of CAPECITABINE by body surface area and the number of tablets to be taken at each dose.

2.2. Dose Management Guidelines:

General:

CAPECITABINE dosage may need to be individualized to optimize patient management. Patients should be carefully monitored for toxicity and doses of CAPECITABINE should be modified as necessary to accommodate individual patient tolerance to treatment. Toxicity due to CAPECITABINE administration may be managed by symptomatic treatment, dose interruptions and adjustment of CAPECITABINE dose. Once the dose has been reduced, it should not be increased

at a later time. Doses of CAPECITABINE omitted for toxicity are not replaced or restored; instead the patient should resume the planned treatment cycles. The dose of Phenytoin and the dose of coumarin-derivative anticoagulants may need to be reduced when either drug is administered concomitantly with CAPECITABINE.

Monotherapy (Metastatic Colorectal Cancer, Adjuvant Colorectal Cancer, Metastatic Breast Cancer):

CAPECITABINE dose modification scheme as described below (see **Table 2**) is recommended for the management of adverse reactions.

Table 2 Recommended Dose Modifications of CAPECITABINE

| Toxicity NCIC Grades* | During a Course of Therapy | Dose Adjustment for Next Treatment (% of starting dose) |
|------------------------------|---------------------------------------|--|
| <i>Grade 1</i> | <i>Maintain dose level</i> | <i>Maintain dose level</i> |
| <i>Grade 2</i> | | |
| 1 st appearance | Interrupt until resolved to grade 0-1 | 100% |
| 2 nd appearance | | 75% |
| 3 rd appearance | | 50% |
| 4 th appearance | Discontinue treatment permanently | - |

| | | |
|----------------------------|--|-----|
| <i>Grade 3</i> | | |
| 1 st appearance | Interrupt until resolved to grade 0-1 | 75% |
| 2 nd appearance | | 50% |
| 3 rd appearance | Discontinue treatment permanently | - |
| <i>Grade 4</i> | | |
| 1st appearance | Discontinue permanently OR If physician deems it to be in the patient's best interest to continue, interrupt until resolved to grade 0-1 | 50% |

*National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria were used except for the hand-and-foot syndrome

In Combination with Docetaxel (Metastatic Breast Cancer):

Dose modifications of CAPECITABINE for toxicity should be made according to **Table 2** above for CAPECITABINE. At the beginning of a treatment cycle, if a treatment delay is indicated for either CAPECITABINE or Docetaxel, then administration of both agents should be delayed until the requirements for restarting both drugs are met. The dose reduction schedule for Docetaxel when used in combination with CAPECITABINE for the treatment of metastatic breast cancer is shown in **Table 3**.

Table 3 Docetaxel Dose Reduction Schedule in Combination with CAPECITABINE

| Toxicity NCIC Grades* | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
|------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| 1st appearance | Delay treatment until resolved to grade 0-1; Resume treatment with original dose of 75 mg/m ² Docetaxel | Delay treatment until resolved to grade 0-1; Resume treatment at 55 mg/m ² of Docetaxel. | Discontinue treatment with docetaxel |

| | | | |
|----------------|--|--------------------------------------|---|
| 2nd appearance | Delay treatment until resolved to grade 0-1; Resume treatment at 55mg/m ² of Docetaxel. | Discontinue treatment with Docetaxel | - |
| 3rd appearance | Discontinue treatment with Docetaxel | - | - |

*National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria were used except for hand-and-foot syndrome

2.3. Adjustment of Starting Dose in Special Populations

Renal Impairment

No adjustment to the starting dose of CAPECITABINE is recommended in patients with mild renal impairment (creatinine clearance = 51 to 80 mL/min. In patients with moderate renal impairment (baseline creatinine clearance = 30 to 50 mL/min), a dose reduction to 75% of the CAPECITABINE starting dose when used as monotherapy or in combination with Docetaxel (from 1250 mg/m² to 950 mg/m² twice daily) is recommended. Subsequent dose adjustment is recommended as outlined in Table 2 and Table 3 (depending on

the regimen) if a patient develops a grade 2 to 4 adverse event. The starting dose adjustment recommendations for patients with moderate renal impairment apply to both CAPECITABINE monotherapy and CAPECITABINE in combination use with Docetaxel.

Geriatrics

Physicians should exercise caution in monitoring the effects of CAPECITABINE in the elderly. Insufficient data are available to provide a dosage recommendation.

3. CONTRAINDICATIONS

3.1. Severe Renal Impairment

CAPECITABINE is contraindicated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance below 30 mL/min).

3.2. Hypersensitivity

CAPECITABINE is contraindicated in patients with known hypersensitivity to Capecitabine or to any of its components. CAPECITABINE is contraindicated in patients who have a known hypersensitivity to 5-fluorouracil.

4. WARNINGS AND PRECAUTIONS

4.1. Coagulopathy

Patients receiving concomitant Capecitabine and oral coumarin-derivative anticoagulant therapy should have their anticoagulant response (INR or prothrombin time) monitored closely with great frequency and the anticoagulant dose should be adjusted accordingly.

4.2. Diarrhea

CAPECITABINE can induce diarrhea, sometimes severe. Patients with severe

diarrhea should be carefully monitored and given fluid and electrolyte replacement if they become dehydrated. Standard antidiarrheal treatments (eg, loperamide) are recommended. Necrotizing enterocolitis (typhlitis) has been reported.

4.3. Cardiotoxicity

The cardiotoxicity observed with CAPECITABINE includes myocardial infarction/ ischemia, angina, dysrhythmias, cardiac arrest, cardiac failure, sudden death, electrocardiographic changes, and cardiomyopathy. These adverse reactions may be more common in patients with a prior history of coronary artery disease.

4.4. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency

Based on post marketing reports, patients with certain homozygous or certain compound heterozygous mutations in the DPD gene that result in complete or near complete absence of DPD activity are at increased risk for acute early-onset of toxicity and severe, life-threatening, or fatal adverse reactions caused by CAPECITABINE (e.g., mucositis, diarrhea, neutropenia, and neurotoxicity).

4.5. Dehydration and Renal Failure

Dehydration has been observed and may cause acute renal failure which can be

fatal. Patients with preexisting compromised renal function or who are receiving concomitant CAPECITABINE with known nephrotoxic agents are at higher risk. Patients with anorexia, asthenia, nausea, vomiting or diarrhea may rapidly become dehydrated.

4.6. Mucocutaneous and Dermatologic Toxicity

Severe mucocutaneous reactions, some with fatal outcome, such as Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) can occur in patients treated with CAPECITABINE. CAPECITABINE should be permanently discontinued in patients who experience

a severe mucocutaneous reaction possibly attributable to CAPECITABINE treatment.

4.7. Hyperbilirubinemia

If drug-related grade 3 to 4 elevations in bilirubin occur, administration of CAPECITABINE should be immediately interrupted until the hyperbilirubinemia decreases to $\leq 3.0 \times \text{ULN}$.

4.8. Hematologic

Patients with baseline neutrophil counts of $< 1.5 \times 10^9 /\text{L}$ and/or thrombocyte

counts of $<100 \times 10^9 /L$ should not be treated with CAPECITABINE. If unscheduled laboratory assessments during a treatment cycle show grade 3 or 4 hematologic toxicity, treatment with CAPECITABINE should be interrupted.

4.9. Geriatric Patients

Patients ≥ 80 years old may experience a greater incidence of grade 3 or 4 adverse reactions.

4.10. Hepatic Insufficiency

Patients with mild to moderate hepatic dysfunction due to liver metastases should be carefully monitored when CAPECITABINE is administered. The effect of severe hepatic dysfunction on the disposition of CAPECITABINE is not known.

4.11. Combination with Other Drugs

Use of CAPECITABINE in combination with Irinotecan has not been adequately studied.

5. ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions and incidences reported are associated with monotherapy.

>10%:

Cardiovascular: Edema (9% to 15%)

Central nervous system: Fatigue (16% to 42%), fever (7% to 18%), pain (12%)

Dermatologic: Palmar-plantar erythrodysesthesia (hand-and-foot syndrome) (54% to 60%; grade 3: 11% to 17%; may be dose limiting), dermatitis (27% to 37%)

Gastrointestinal: Diarrhea (47% to 57%; may be dose limiting; grade 3: 12% to 13%;

grade 4: 2% to 3%), nausea (34% to 53%), vomiting (15% to 37%), abdominal pain (7% to 35%), stomatitis (22% to 25%), appetite decreased (26%), anorexia (9% to 23%), constipation (9% to 15%)

Hematologic: Lymphopenia (94%; grade 4: 14%), anemia (72% to 80%; grade 4: <1% to 1%), neutropenia (2% to 26%; grade 4: 2%), thrombocytopenia (24%; grade 4: 1%)

Hepatic: Bilirubin increased (22% to 48%; grades 3/4: 11% to 23%)

Neuromuscular & skeletal: Paresthesia (21%)

Ocular: Eye irritation (13% to 15%)

Respiratory: Dyspnea (14%)

5% to 10%:

Cardiovascular: Venous thrombosis (8%), chest pain (6%)

Central nervous system: Headache (5% to 10%), lethargy (10%), dizziness (6% to 8%), insomnia (7% to 8%), mood alteration (5%), depression (5%)

Dermatologic: Nail disorder (7%), rash (7%), skin discoloration (7%), alopecia (6%), erythema (6%)

Endocrine & metabolic: Dehydration (7%)

Gastrointestinal: Motility disorder (10%), oral discomfort (10%), dyspepsia (6% to 8%), upper GI inflammatory disorders (colorectal cancer: 8%), hemorrhage (6%), ileus (6%), taste perversion (colorectal cancer: 6%)

Neuromuscular & skeletal: Back pain (10%), weakness (10%), neuropathy (10%), myalgia (9%), arthralgia (8%), limb pain (6%)

Ocular: Abnormal vision (colorectal cancer: 5%), conjunctivitis (5%)

Respiratory: Cough (7%)

Miscellaneous: Viral infection (colorectal cancer: 5%)

<5% (Limited to important or life-threatening):

Angina, ascites, asthma, atrial fibrillation, bradycardia, bronchitis, bronchopneumonia, bronchospasm, cachexia, cardiac arrest, cardiac failure, cardiomyopathy, cerebral vascular accident, cholestatic hepatitis, coagulation disorder, colitis, confusion, deep vein thrombosis, diaphoresis, duodenitis, dysarthria, dysphagia, dysrhythmia, ecchymoses, ECG changes, encephalopathy, epistaxis,

esophagitis, fibrosis, fingerprint distortion (secondary to hand-and-foot syndrome), fungal infection, gastric ulcer, gastritis, gastroenteritis, gastrointestinal perforation, hematemesis, hemoptysis, hepatic failure, hepatic fibrosis, hepatitis, hypokalemia, hypomagnesemia, hyper-/hypotension, hypersensitivity, hypertriglyceridemia, idiopathic thrombocytopenia purpura, ileus, infection, intestinal obstruction (~1%), keratoconjunctivitis, lacrimal duct stenosis, leukopenia, loss of consciousness, lymphedema, MI, multifocal leukoencephalopathy, myocardial ischemia, myocarditis, necrotizing enterocolitis (typhlitis), oral candidiasis, pericardial effusion,

thrombocytopenic purpura, pancytopenia, photosensitivity reaction, pneumonia, pruritus, pulmonary embolism, radiation recall syndrome, renal impairment, respiratory distress, sedation, sepsis, skin ulceration, Stevens-Johnson syndrome, tachycardia, thrombophlebitis, toxic epidermal necrolysis, toxic megacolon, tremor, ventricular extrasystoles

6. DRUG INTERACTIONS

6.1. Drug-Drug Interactions

Anticoagulants

Altered coagulation parameters and/or bleeding have been reported in patients taking CAPECITABINE concomitantly with coumarin-derivative anticoagulants such as warfarin and phenprocoumon. These events occurred within several days and up to several months after initiating CAPECITABINE therapy and, in a few cases, within 1 month after stopping CAPECITABINE. These events occurred in patients with and

without liver metastases.

Phenytoin

The level of phenytoin should be carefully monitored in patients taking CAPECITABINE and phenytoin dose may need to be reduced.

Leucovorin

The concentration of 5-fluorouracil is increased and its toxicity may be enhanced by

leucovorin. Deaths from severe enterocolitis, diarrhea, and dehydration have been reported in elderly patients receiving weekly leucovorin and fluorouracil.

CYP2C9 substrates:

Other than warfarin, no formal drug-drug interaction studies between CAPECITABINE and other CYP2C9 substrates have been conducted. Care should be exercised when CAPECITABINE is co-administered with CYP2C9 substrates.

Avoid Combination:

BCG, Clozapine, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus, Tofacitinib, Vaccines (Live)

6.2. Drug-Food Interaction

Food was shown to reduce both the rate and extent of absorption of Capecitabine. In all clinical trials, patients were instructed to administer CAPECITABINE right after a meal. It is recommended that CAPECITABINE be administered with food.

7. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

7.1. Pregnancy

Pregnancy Risk Factor: **D**

Pregnancy Implications: CAPECITABINE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

There are no adequate and well controlled studies of CAPECITABINE in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while

receiving CAPECITABINE, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with CAPECITABINE.

7.2. Nursing Mothers

Excretion in breast milk unknown/not recommended

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Capecitabine, a decision should be made whether to

discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

7.3. Pediatric Use

The safety and effectiveness of CAPECITABINE in pediatric patients have not been established.

The adverse reaction profile of capecitabine was consistent with the known adverse reaction profile in adults, with the exception of laboratory abnormalities which occurred more commonly in pediatric patients.

7.4. Geriatric Use

Physicians should pay particular attention to monitoring the adverse effects of CAPECITABINE in the elderly. Use with caution in patients >80 years of age.

7.5. Hepatic Insufficiency

Exercise caution when patients with mild to moderate hepatic dysfunction due to liver metastases are treated with CAPECITABINE. The effect of severe hepatic dysfunction on CAPECITABINE is not known.

7.6. Renal Insufficiency

Patients with moderate (creatinine clearance = 30 to 50 mL/min) and severe (creatinine clearance <30 mL/min) renal impairment showed higher exposure for Capecitabine, 5-DFUR, and FBAL than in those with normal renal function

8. OVERDOSAGE

The manifestations of acute overdose would include nausea, vomiting, diarrhea,

gastrointestinal irritation and bleeding, and bone marrow depression. Medical management of overdose should include customary supportive medical interventions aimed at correcting the presenting clinical manifestations.

Although no clinical experience using dialysis as a treatment for CAPECITABINE overdose has been reported, dialysis may be of benefit in reducing circulating concentrations of 5'-DFUR, a low-molecular-weight metabolite of the parent compound.

9. DESCRIPTION

XETABIN[®] (capecitabine) is a fluoropyrimidine carbamate with antineoplastic activity. It is an orally administered systemic prodrug of 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) which is converted to 5-fluorouracil.

XETABIN[®] (CAPECITABINE) is supplied as biconvex, oblong film-coated tablets for oral administration. Each peach colored tablet contains 500 mg Capecitabine. The inactive ingredients in CAPECITABINE include: anhydrous lactose, croscarmellose sodium, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, magnesium

stearate and purified water. The opadry pink film coating contains hydroxypropyl methylcellulose, talc, titanium dioxide, and synthetic yellow and red iron oxides.

10. CLINICAL PHARMACOLOGY

10.1. Mechanism of Action

CAPECITABINE is a prodrug of fluorouracil. It undergoes hydrolysis in the liver and tissues to form fluorouracil which is the active moiety. Fluorouracil is a fluorinated

pyrimidine antimetabolite that inhibits thymidylate synthetase, blocking the methylation of deoxyuridylic acid to thymidylic acid, interfering with DNA, and to a lesser degree, RNA synthesis. Fluorouracil appears to be phase specific for the G1 and S phases of the cell cycle.

10.2. Pharmacokinetics

Absorption: Rapid and extensive

Protein binding: 60%; ~35% to albumin

Metabolism: Hepatic: Inactive metabolites: 5'-deoxy-5-fluorocytidine, 5'-deoxy-5-fluorouridine, Tissue: Active metabolite: Fluorouracil

Half-life elimination: 0.5-1 hour

Time to peak, serum: 1.5 hours; Fluorouracil: 2 hours

Excretion: Feces <3%; urine (96%, 57% as α -fluoro- β -alanine)

11. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

11.1. How supplied

Xetabin® (CAPECITABINE) Film-coated tablets:

- 10 tablets of 500mg Capecitabine are in a blister and 6 blisters are packaged in one box.

11.2. Storage Conditions:

Store Below 30° C and Keep away from light and moisture.

11.3. Handling and Disposal:

Care should be exercised in the handling of CAPECITABINE. CAPECITABINE tablets should not be cut or crushed. Procedures for the proper handling and disposal of anticancer drugs should be considered. Any unused product should be disposed of in accordance with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165
- OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.

- American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm. 2006; 63:1172-1193

Disclaimer: This leaflet was last approved in January 2017. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use CAPECITABINE safely and effectively.

Last revision: January 2017

W. 7th St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran
Tel: +9826-36671187
Fax: +9826-36671187
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com



**Manufacturing Authorization Holder
& Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj, IRAN**