

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Асфорд 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капеситабин (сареситабин)

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 7 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Сареситабин Асфорд 150 mg филмирани таблетки са светлооранжеви на цвят, с продълговата форма, двойноизпъкнали филмирани таблетки с дължина 11,4 mm и ширина 5,3 mm, с вдлъбнато релефно означение "150" от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сареситабин Асфорд е показан за адювантно лечение на пациенти след хирургия на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dukes) (вж. точка 5.1).

Сареситабин Асфорд е показан за лечението на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).

Сареситабин Асфорд е показан за лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1). Сареситабин Асфорд в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) е показан за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклин. Сареситабин Асфорд е показан също и като монотерапия при лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на терапия с таксани и с химиотерапевтични схеми, съдържащи антрациклини, или при които не е показано продължаването на терапията с антрациклини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Сареситабин Асфорд трябва да се предписва само от квалифициран лекар, с опит в прилагането на антинеопластични лекарствени продукти. При всички пациенти се препоръчва внимателно проследяване по време на първия цикъл от лечението.

Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност. Изчисления на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начални дози на Сареситабин Асфорд от 1250 mg/m² и 1000 mg/m² са представени съответно в Таблицы 1 и 2.

Дозировка

Препоръчвана дозировка (вж. точка 5.1):

Монотерапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на млечната жлеза

При монотерапия препоръчваната начална доза на капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или на локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза е 1250 mg/m², приложена два пъти дневно (сутрин и вечер; равняваща се на 2500 mg/m² обща дневна доза), в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без приложение. Адювантното лечение при пациенти с рак на дебелото черво стадий III се препоръчва да продължи общо 6 месеца.

Комбинирана терапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и карцином на стомаха

При комбинирано лечение препоръчваната начална доза капецитабин трябва да се намали до 800 – 1000 mg/m², приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни и последвана от 7-дневен период на почивка, или до 625 mg/m² два пъти дневно при прилагане без прекъсване (вж. точка 5.1). Включването на биологични лекарствени продукти в комбинирана схема на лечение не оказва влияние върху началната доза на капецитабин. Премедикация за поддържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане съгласно кратката характеристика на продукта на цисплатина трябва да се започне преди прилагането на цисплатина при пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатина. Препоръчва се премедикация с антиеметици съгласно Кратката характеристика на продукта на оксалиплатина при пациенти, получаващи комбинацията капецитабин плюс оксалиплатина. Препоръчва се адювантно лечение при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III в продължение на 6 месеца.

Рак на млечната жлеза

В комбинация с доцетаксел препоръчваната начална доза капецитабин при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза е 1250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7-дневен период на почивка, едновременно със 75 mg/m² доцетаксел под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици. Преди прилагането на доцетаксел при пациентки, получаващи комбинацията капецитабин с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид, като дексаметазон, в съответствие с кратката характеристика на продукта на доцетаксел.

Изчисляване на дозата на Capecitabine Accord

Таблица 1 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1250 mg/m²

	Ниво на доза от 1250 mg/m ² (два пъти дневно)					
	Пълна доза 1250 mg/m ²	Брой на таблетките от 150 mg, 300 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)			Намалена доза (75 %) 950 mg/m ²	Намалена доза (50 %) 625 mg/m ²
Телесна повърхност (m ²)	Доза на прием (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤ 1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800		1	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300		1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800		1	5	2150	1450

Таблица 2 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1000 mg/m²

	Ниво на доза от 1000 mg/m ² (два пъти дневно)					
	Пълна доза 1000 mg/m ²	Брой на таблетките от 150 mg, 300 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)			Намалена доза (75 %) 750 mg/m ²	Намалена доза (50 %) 500 mg/m ²
Телесна повърхност (m ²)	Доза на прием (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤ 1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 – 1,38	1300		1	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600		2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800		1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300		1	4	1750	1100

Адаптиране на дозата по време на лечението:

Общи положения

Токсичността, която се дължи на прилагането на капецитабин, може да се контролира чрез симптоматично лечение и/или модифициране на дозата (прекъсване на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да се увеличава по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да се превърнат в сериозни или животозастрашаващи, напр. алоpecia, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза, без да се намалява или прекъсва. Пациентите, лекувани с капецитабин, трябва да са информирани за необходимостта от незабавно прекъсване на лечението при поява на умерена или тежка токсичност. Дозите на капецитабин, които са пропуснати поради токсичност, не се заместват. Препоръчват се следните изменения на дозата поради токсичност:

Таблица 3 Схема на намаление на дозата на капецитабин (3-седмичен цикъл или непрекъснато лечение)

Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• <i>Степен 1</i>	Поддържа се дозата	Поддържа се дозата
• <i>Степен 2</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 – I	100 %
Втора проява		75 %
Трета проява		50 %
Четвърта проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо

Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
•Степен 3		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	75 %
Втора проява		50 %
Трета проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо
•Степен 4		
Първа проява	Прекъсва се лечението изобщо <i>или</i> ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване на степен 0-1	50 %
Втора проява	Прекъсва се изобщо	Неприложимо

*Според Общите критерии за токсичност (версия 1) на Групата за клинични изпитвания към Националния онкологичен институт на Канада (NCIC CTG) или Общите критерии за терминология за нежелани събития (CTCAE) на Програмата за оценка на онкологичната терапия, Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.0. За синдрома “ръка-крак” и хипербилирубинемия вижте точка 4.4.

Хематология

Пациенти с изходен брой на неутрофилите $< 1,5 \times 10^9/L$ и/или брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^9/L$ не трябва да се лекуват с капецитабин. Ако по време на терапевтичен цикъл непланирани лабораторни изследвания покажат понижаване на броя на неутрофилите под $1,0 \times 10^9/L$ или спадане на броя на тромбоцитите под $75 \times 10^9/L$, лечението с капецитабин трябва да се прекъсне.

Изменение на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти:

Изменението на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се извършва в съответствие с Таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другото(ите) лекарство(а).

В началото на цикъла на лечение, ако е показано отлагане на лечението с капецитабин или с другия(ите) лекарствен(и) продукт(и), то приложението на всички видове терапия трябва да се отложи, докато пациентът отговори на изискванията за подновяване на всички лекарствени продукти .

При поява на токсичност по време на цикъла на лечение, за която лекуващият лекар счита, че не се дължи на капецитабин, лечението с капецитабин трябва да продължи и да се коригира дозата на другия лекарствен продукт според подходящата информация за предписване.

Ако другият(ите) лекарствен(и) продукт(и) трябва да се преустанови(ят) окончателно, лечението с капецитабин може да се поднови, когато са изпълнени изискванията за подновяване на капецитабин.

Тази препоръка е приложима за всички показания и за всички специални популации пациенти.

Изменение на дозата поради токсичност, когато Capecitabine Accord се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти:

Изменение на дозата поради токсичност, когато Сареситабин Accord се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти трябва да се извършва в съответствие с Таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другото/ите лекарство/а.

Адаптиране на дозата при специални популации:

Чернодробно увреждане

Наличните данни за безопасност и ефективност при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да се препоръча адаптиране на дозата. Няма информация за приложение при чернодробно увреждане, обусловено от цирроза или хепатит.

Бъбречно увреждане

Приложението на капецитабин е противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс под 30 ml/min (по Cockcroft и Gault)). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 30–50 ml/min) е увеличена спрямо общата популация. При пациентите с умерено изходно бъбречно увреждане се препоръчва намаляване на дозата до 75 % при начална доза от 1250 mg/m². При пациенти с умерено изходно бъбречно увреждане не се налага намаление на дозата при начална доза от 1000 mg/m². При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 51-80 ml/min) не се препоръчва адаптиране на началната доза. Препоръчва се внимателно наблюдение и незабавно прекъсване на терапията, ако по време на лечението пациентът развие нежелано събитие степен 2, 3 или 4, а адаптирането на последващата доза е показано в Таблица 3 по-горе. Ако по време на лечението изчисленият креатининов клирънс спадне до стойност под 30 ml/min, Сареситабин Accord трябва да се преустанови. Тези препоръки за коригиране на дозата при бъбречно увреждане се отнасят както за монотерапията, така и за комбинираното приложение (вж. също и точка “Пациенти в старческа възраст” по-долу).

Пациенти в старческа възраст:

При монотерапия с капецитабин не се налага адаптиране на началната доза. Свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 обаче са били по-чести при пациенти на възраст ≥60 години в сравнение с по-млади пациенти.

Когато капецитабин е прилаган в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) са получили повече нежелани лекарствени реакции степен 3 и степен 4, включително такива, водещи до преустановяване на лечението, в сравнение с по-млади пациенти. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти на възраст ≥60 години.

- *При комбиниране с доцетаксел:* е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 или 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции при пациенти на възраст 60 години или по-възрастни (вж. точка 5.1). При пациенти на възраст 60 години или по-възрастни, се препоръчва намаление на началната доза на капецитабин до 75 % (950 mg/m² два пъти дневно). Ако не се наблюдава токсичност при пациенти на възраст ≥60 години, лекувани с намалена начална доза на капецитабин в комбинация с доцетаксел, дозата на капецитабин може внимателно да се увеличи до 1250 mg/m² два пъти дневно.
- *При комбиниране с иринотекан:* при пациенти на възраст 65 години или повече, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин до 800 mg/m² два пъти дневно.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на капецитабин в педиатричната популация при показанията рак на дебелото черво, колоректален карцином, рак на стомаха и рак на гърдата.

Начин на приложение

Сареситабин Accord филмирани таблетки трябва да се поглъщат с вода в рамките на 30 минути след хранене.

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции към терапия с флуоропиримидини.
- Свръхчувствителност към капецитабин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или флуороурацил.
- При пациенти с известна недостатъчност на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4).
- По време на бременност и кърмене.
- При пациенти с тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения.
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане.
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min).
- Лечение със соривудин или неговите химически сродни аналози, какъвто е бривудин (вж. точка 4.5).
- Ако има противопоказания към някое от лекарствените продукти в комбинираната схема на лечение, този лекарствен продукт не трябва да се използва.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Доза-ограничаващите токсични прояви включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдрома “ръка-крак” (“ръка-крак” кожна реакция, палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не изискват трайно прекратяване на терапията, въпреки че може да се наложи прекъсване или намаляване на дозите.

Диария: Пациентите с тежка диария трябва да се наблюдават внимателно и да се приложат течности или електролитно заместване, ако те се дехидратират. Може да се приложи стандартно антидиарично лечение (напр. лоперамид). Диария степен 2 според NCIC CTC се определя като учестена дефекация до 4 – 6 изхождания на ден или нощни дефекации, а диария степен 3 – като увеличение на дефекациите до 7 – 9 пъти на ден или инконтиненция и малабсорбция. Диария степен 4 представлява увеличение на дефекациите ≥ 10 на ден или диария с ясна кръв или необходимост от парентерално поддържане. При необходимост, трябва да се приложи понижение на дозата (вж. точка 4.2).

Дехидратация: Дехидратацията трябва да се предотврати или да се коригира в началото. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане или диария може бързо да се дехидратират. При настъпване на дехидратация степен 2 (или по-висока) лечението с капецитабин трябва незабавно да се прекъсне и дехидратацията да се коригира. Лечението не трябва да се възобновява докато пациентът не се рехидратира и докато не се коригират или контролират всички отключващи причини. При необходимост, трябва да се коригира прилаганата доза в зависимост от отключващото нежелано събитие (вж. точка 4.2).

Синдром “ръка-крак” (известен също и като кожна реакция “ръка-крак” или палмарно-плантарна еритродизестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия). Синдромът “ръка-крак” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или еритема на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които не нарушават нормалната дейност на пациента. При степен 2 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава болезнена еритема и подуване на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които нарушават ежедневната активност на пациента. При степен 3 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава влажна десквамация, улцерация, образуване на мехури и силна болка в ръцете и/или краката и/или изразен дискомфорт, които не позволяват на пациента да работи или да осъществява ежедневната си активност. Ако се появи синдром “ръка-крак” от степен 2 или 3, трябва да се прекъсне приложението на капецитабин, докато събитието не изчезне или не намалее интензитетът му до степен 1. След степен 3 на синдрома “ръка-крак” трябва да се намалят следващите дози на капецитабин. Когато капецитабин и цисплатина се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин B6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефективността на цисплатината.

Кардиотоксичност: Кардиотоксичността се свързва с флуоропиримидиновата терапия, като включва миокарден инфаркт, ангина, нарушения на сърдечния ритъм, кардиогенен шок, внезапна смърт и електрокардиографски промени (включително много редки случаи на удължаване на QT интервала). Тези нежелани реакции може да са по-чести при пациенти с минала анамнеза за исхемична болест на сърцето. При пациенти, получаващи капецитабин, се съобщава за сърдечни аритмии (включително камерно мъждене, torsade de pointes и брадикардия), ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и кардиомиопатия. Налага се голяма предпазливост при пациенти с анамнеза за изразено сърдечно заболяване, аритмии и ангина пекторис (вж. точка 4.8).

Хипо- или хиперкалциемия: При лечение с капецитабин е имало съобщения за хипо- или хиперкалциемия. Изисква се предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

Заболяване на централната или периферна нервна система: Изисква се предпазливост при пациенти със заболяване на централната или периферна нервна система, напр. мозъчни метастази или невропатия (вж. точка 4.8).

Захарен диабет или електролитни нарушения: Изисква се предпазливост при пациенти със захарен диабет или електролитни нарушения, тъй като те може да се влошат по време на лечение с капецитабин.

Антикоагуланти, кумаринови производни: При едно изследване на лекарствените взаимодействия с прилагане на единични дози варфарин е наблюдавано значително повишение на средната AUC (+57 %) на S-варфарин. Тези резултати предполагат взаимодействие, вероятно дължащо се на инхибиране на изоензимната система цитохром P450 2C9 от капецитабин. При пациентите, получаващи едновременно капецитабин и лечение с перорален антикоагулант, производно на кумарина, трябва да се проследява стриктно отговорът на антикоагуланта (INR или протромбиновото време) и дозата на антикоагуланта да се коригира съответно (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане: Поради липсата на данни по отношение на безопасността и ефективността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на капецитабин трябва внимателно да се проследява при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приемането на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина $> 3,0 \times \text{ULN}$ или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) $> 2,5 \times \text{ULN}$. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови, когато билирубинът се намали до $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ или чернодробните аминотрансферази се намалят до $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Бъбречно увреждане: Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 се увеличава при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) в сравнение с общата популация (вж. точка 4.2 и 4.3).

Дефицит на DPD: Рядко, неочакваната тежка токсичност (напр. стоматит, диария, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-FU, се дължи на дефицит на активността на DPD. Следователно, не може да се изключи връзка между намалените нива на DPD и увеличените, потенциално фатални токсични ефекти на 5-FU. Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да се появят животозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозиране (вж. точка 4.9). В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно до отзвучаване на наблюдаваната токсичност. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

Очни усложнения: пациентите трябва да се проследяват внимателно за очни нарушения като кератит и нарушения на роговицата, особено ако имат предишна анамнеза за очни нарушения. Очните нарушения трябва да се лекуват по подходящия начин.

Тъй като този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество безводна лактоза, той не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени състояния на непоносимост към галактоза, недостиг на лактаза на Larr или малабсорбция на глюкоза-галактоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Взаимодействия с други лекарствени продукти:

Субстрати на цитохром P-450 2C9: Освен с варфарин, не са провеждани официални проучвания за взаимодействията „лекарство-лекарство” между капецитабин и други субстрати на CYP 2C9. Трябва да се внимава, когато капецитабин се прилага едновременно със субстрати на 2C9 (напр. фенитоин). Вижте също взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина по-долу, и точка 4.4.

Антикоагуланти, производни на кумарина: изменения в показателите за кръвосъсирване и/или кръвене се съобщават при пациенти, приемащи капецитабин едновременно с антикоагуланти, производни на кумарина, като варфарин и фенпрокумон. Тези реакции настъпват през първите няколко дни до няколко месеца от началото на терапията с капецитабин, а в няколко случая – през първия месец след спиране на капецитабин. В едно клинично изследване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин, лечението с капецитабин е увеличило AUC на S-варфарин с 57 %, като стойностите на INR са се увеличили с 91 %. Тъй като метаболизма на R-варфарин не е бил засегнат, тези резултати показват, че капецитабин оказва низходяща регулация върху изоензим 2C9, но няма ефект върху изоензими 1A2 и 3A4. Пациентите, които приемат антикоагуланти, производни на кумарина, едновременно с капецитабин, трябва да се наблюдават редовно за изменения в показателите за кръвосъсирване (PT или INR) и дозата на антикоагуланта трябва да се коригира съответно.

Фенитоин: има съобщения за единични случаи на повишени плазмени концентрации на фенитоин, водещи до симптоми на интоксикация, при едновременно прилагане на капецитабин с фенитоин. Пациенти, приемащи фенитоин едновременно с капецитабин, трябва да бъдат проследявани редовно за повишени плазмени концентрации на фенитоин.

Фолинова киселина: изследване върху комбинираното прилагане на капецитабин с фолинова киселина е показало, че фолиновата киселина няма изразен ефект върху фармакокинетиката на капецитабин и неговите метаболити. Фолиновата киселина обаче има ефект върху фармакодинамиката на капецитабин и токсичността му може да се засили от фолиновата киселина: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин, приложена самостоятелно интермитентно, е 3000 mg/m² на ден и само 2000 mg/m² на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно).

Соривудин и негови аналози: описано е клинично значимо взаимодействие “лекарство-лекарство” между соривудин и 5-FU, което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от соривудин.

Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално фатално. Поради това капецитабин не трябва да се прилага едновременно със соривудин или с негови химически сродни аналози като бривудин (вж. точка 4.3). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечението със соривудин или химически сродните му аналози като бривудин, и началото на лечението с капецитабин.

Антиациди: изследван е ефектът на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид, върху фармакокинетиката на капецитабин. Установено е слабо увеличение на плазмените концентрации на капецитабин и на един метаболит (5'-DFCR); не имало ефект върху трите главни метаболита (5'-DFUR, 5-FU и FBAL).

Алопуринол: наблюдавани са взаимодействия между алопуринол и 5-FU, с възможно намаление на ефективността на 5-FU. Едновременното прилагане на алопуринол и капецитабин трябва да се избягва.

Интерферон алфа: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин е 2000 mg/m² на ден, когато се комбинира с интерферон алфа-2а (3 MIU/m² дневно) в сравнение с 3000 mg/m² на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

Лъчетерапия: MTD на капецитабин, приложен самостоятелно по интермитентна схема, е 3000 mg/m² на ден, докато при комбиниране с лъчетерапия при рак на дебелото черво MTD на капецитабин е 2000 mg/m² на ден, като се използва или непрекъснатата схема или облъчване всеки ден от понеделник до петък при 6-седмичен курс на лъчетерапия.

Оксалиплатина: не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на капецитабин или неговите метаболити, свободна платина или обща платина, когато капецитабин е прилаган в комбинация с оксалиплатина или в комбинация с оксалиплатина и бевацизумаб.

Бевацизумаб: не е наблюдаван клинически значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетичните показатели на капецитабин или неговите метаболити при наличие на оксалиплатина.

Взаимодействие с храна

При всички клинични изпитвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега данни за безопасността и ефективността се основават на прилагане с храна, се препоръчва капецитабин да се приема с храна. Прилагането с храна намалява скоростта на резорбция на капецитабин (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато провеждат лечение с капецитабин. Ако пациентката забременее, докато приема капецитабин, потенциалният риск за фетуса трябва да ѝ бъде разяснен. По време на лечението трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

Бременност

Няма клинични изпитвания на капецитабин при бременни жени; може обаче да се предположи, че е възможно капецитабин да увреди фетуса, ако се приложи при бременни. При проучвания на репродуктивната токсичност при животни прилагането на капецитабин е причинило ембрионална смъртност и тератогенност. Тези данни са очаквани ефекти на флуоропиримидиновите производни. Капецитабин е противопоказан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали капецитабин се екскретира в кърмата при човека. При кърмещи мишки са установени значителни количества капецитабин и негови метаболити в млякото. Кърменето трябва да се прекрати по време на приемане на капецитабин.

Фертилитет

Няма достатъчно данни за ефекта на капецитабин върху фертилитета. Основните проучвания на капецитабин включват жени с детероден потенциал и мъже, само ако са се съгласили да използват ефективен метод срещу забременяване, както за продължителността на проучването, така и за оправдан последващ период след това.

При проучванията с животни ефектите върху фертилитета са били наблюдавани (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Капецитабин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Капецитабин може да предизвика замаяване, умора и гадене.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3 000 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия за множество показания. Профилите на безопасност на капецитабин като монотерапия при популации с метастазирал рак на млечната жлеза, метастазирал колоректален карцином и като адювантна терапия при карцином на дебелото черво са сравними. Вижте точка 5.1 за подробности от основните клинични изпитвания, включително дизайна на изпитванията и основните резултати по отношение на ефикасността.

Най-често съобщаваните и/или клинично значими, свързани с лечението нежелани лекарствени реакции (НЛР), са стомашно-чревни нарушения (особено диария, гадене, повръщане, коремна болка, стоматит), синдром ръка-крак (палмарно-плантарна еритродисестезия), умора, астения, анорексия, кардиотоксичност, засилване на бъбречната дисфункция при пациенти с предшестваща компрометирана бъбречна функция и тромбоза/емболизъм.

Таблично резюме на нежеланите реакции

НЛР, за които изследователят счита, че са възможно, вероятно или далечно свързани с прилагането на капецитабин, са изброени в Таблица 4 за капецитабин като монотерапия и в Таблица 5 за капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Следните названия са използвани за степенуване на НЛР по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честота, НЛР се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Монотерапия с капецитабин:

В Таблица 4 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин като монотерапия, които се основават на сборен анализ на данните за безопасност от три големи изпитвания, включващи над 1900 пациенти (изпитвания M66001, SO14695 и SO14796). НЛР са включени в съответната група по честота в зависимост от общата честота от сборния анализ.

Таблица 4 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с капецитабин

Телесна система	Много чести	Чести	Нечести
	<i>Всички степени</i>	<i>Всички степени</i>	<i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпесвирусна инфекция, Назофарингит, Инфекция на долните дихателни пътища	Сепсис, Инфекция на пикочните пътища, Целулит, Тонзилит, Фарингит, Орална кандидоза, Грип, Гастроентерит, Гъбична инфекция, Инфекция, Зъбен абсцес
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени</i>	-	-	Липом
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	-	Неутропения, Анемия	Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Повишение на Международното Нормализирано Съотношение (INR)/удължаване на протромбиновото време
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Анорексия	Дехидратация, Намалено тегло	Диабет, Хипокалиемия, Нарушения на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия
<i>Психични нарушения</i>	-	Безсъние, Депресия	Състояние на объркване, Пристъпи на паника, Потиснато настроение, Намаление на либидото
<i>Нарушения на нервната система</i>	-	Главоболие, Летаргия, Замайване, Парестезия, Дизгеузия	Афазия, Увреждане на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения в равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Нарушения на очите</i>	-	Засилено сълзотечение, Конюнктивит, Очно дразнене	Намалена зрителна острота, Диплопия
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	-	Вертиго, Болка в ушите
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	-	Нестабилна ангина, Ангина пекторис, Миокардна исхемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Сърцебиене
<i>Съдови нарушения</i>	-	Тромбофлебит	Тромбоза на дълбоките вени, Хипертония, Петехии, Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробен емболизъм, Пневмоторакс, Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария, Повръщане, Гадене, Стоматит, Коремна болка	Стомашно-чревен кръвоизлив, Запек, Болка в горните отдели на корема, Диспепсия, Метеоризъм, Сухота в устата	Чревна обструкция, Асцит, Ентерит, Гастрит, Дисфагия, Болка в долните отдели на корема, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв във фекалиите
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	-	Хипербилирубинемия, Отклонения в чернодробните функционални тестове	Жълтеница

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия	Обрив, Алопеция, Еритема, Суха кожа, Сърбеж, Хиперпигментация на кожата, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит, Нарушение на пигментацията, Нарушения на ноктите	Мехури, Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на фоточувствителност, Палмарна еритема, Подуване на лицето, Пурпура, “Radiation recall” синдром (късни токсични прояви, свързани с облъчването)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	-	Болка в крайниците, Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите, Болка на лицето, Мускулно-скелетна скованост, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урината, Хематурия, Никтурия, Повишение на креатинина в кръвта
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	-	-	Вагинален кръвоизлив
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора, Астения	Пирексия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите	Оток, Студени тръпки, Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура

Капецитабин при комбинирана терапия:

В Таблица 5 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания, основаващи се на данни за безопасност от над 3000 пациенти. НЛР са включени в съответната група по честота (много чести или чести) според най-високата честота, наблюдавана в някое от големите клинични изпитвания, и са добавени само когато са наблюдавани **в допълнение към тези**, отбелязани при монотерапия с капецитабин или са наблюдавани **с по-висока честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. Таблица 4). Нечестите НЛР, съобщени при комбинирана терапия с капецитабин, съответстват на НЛР, съобщени при монотерапия с капецитабин или при монотерапия с лекарствен продукт от комбинацията (по литературни данни и/или от съответната Кратка характеристика на продукта).

Някои от НЛР са реакции, наблюдавани често при лекарствения продукт от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия при доцетаксел или оксалиплатин, хипертония,

наблюдавана при бевацизумаб). Не може обаче да се изключи обостряне при терапия с капецитабин.

Таблица 5 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, докладвани при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация, **в допълнение към** тези, наблюдавани при монотерапия с капецитабин, или наблюдавани с **по-голяма честота** в сравнение с монотерапията капецитабин

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпес зостер, Инфекция на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекция на горните дихателни пътища, Ринит, Грип, ⁺ Инфекция, Херпес на устата
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	⁺ Неутропения, ⁺ Левкопения, ⁺ Анемия, Неутропенична треска, Тромбоцитопения	Потискане на костния мозък, ⁺ Фебрилна неутропения
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Намален апетит	Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагниемия, Хипокалциемия, Хипергликемия
<i>Психични нарушения</i>	-	Нарушение на съня, Тревожност
<i>Нарушения на нервната система</i>	Парестезия, Дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дизгеузия, Главоболие	Невротоксичност, Трemor, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипоестезия
<i>Нарушения на очите</i>	Засилено сълзотечение	Зрително нарушение, Сухота в очите, Болка в очите, Увреждане на зрението, Замъглено зрение
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	Шум в ушите, Понижение на слуха
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	Предсърдно мъждене, Миокардна исхемия/инфаркт
<i>Съдови нарушения</i>	Оток на долните крайници, Хипертония, ⁺ Емболизъм и тромбоза	Зачервяване на лицето, Хипотония, Хипертонична криза, Горещи вълни, Флебит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Възпалено гърло, Дизестезия на фаринкса	Хълцане, Фаринголарингеална болка, Дисфония

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Запек, Диспепсия	Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дисфагия, Ректален кръвоизлив, Болка в долната част на корема, Дизестезия на устата, Парестезия на устата, Хипоестезия на устата, Абдоминален дискомфорт
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	-	Нарушение на чернодробната функция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Алопеция, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризмус, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението</i>	Пирексия, Слабост, ⁺ Летаргия, Температурна непоносимост	Възпаление на лигавиците, Болка в крайниците, Болка, Студени тръпки, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, ⁺ Фебрилитет, Реакция, свързана с инфузията, Реакция на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	-	Контузия

⁺ За всеки термин, честотата се основава на НЛР от всички степени. За термините, отбелязани с “+”, честотата се основава на НЛР степен 3-4. НЛР са включени според най-високата честота, наблюдавана по време на някое от големите комбинирани клинични изпитвания.

Постмаркетингов опит:

Следните допълнителни сериозни нежелани реакции са открити по време на постмаркетинговата експозиция:

Таблица 6 Обобщение на събитията, съобщени с капецитабин при постмаркетингови условия

Телесна система	Редки
<i>Нарушения на очите</i>	Стеноза на слъзния канал, нарушения на роговицата, кератит, точковиден кератит
<i>Сърдечни нарушения</i>	Камерно мъждене, удължаване на QT интервала, Torsade de pointes, Брадикардия, Вазоспазъм
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит

Телесна система	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен лупус еритематодес

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром ръка-крак (СРК) (вж. точка 4.4):

За капецитабин в доза 1250 mg/m² два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 53 % до 60 % по време на клиничните изпитвания с капецитабин като монотерапия (обхващащи изпитвания като адювантна терапия при рак на дебелото черво, лечение на метастазирал колоректален карцином и лечение на рак намлечната жлеза). Честота от 63 % е наблюдавана в рамото на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак намлечната жлеза. За капецитабин в доза 1000 mg/m² два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици, е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 22 % до 30 % при комбинираната терапия с капецитабин.

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и рак намлечната жлеза), показва, че СРК (всички степени) възниква при 2066 (43 %) пациенти след медианно време от 239 дни [95 % CI 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани изпитвания следните ковариати са статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на СРК: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), намаляване на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg), увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици, увеличаване на продължителността на лечението по време на изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години), женски пол и добър статус по ECOG на изходно ниво (0 спрямо ≥1).

Диария (вж. точка 4.4):

Капецитабин може да индуцира диария, което е наблюдавано при до 50 % от пациентите.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания следните ковариати са статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на диария: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), увеличаване на продължителността на лечението по време на изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години) и женски пол. Следните ковариати са статистически значимо свързани с намален риск от развитие на диария: увеличаване на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg) и увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици.

Кардиотоксичност (вж. точка 4.4):

Освен НЛР, описани в Таблицы 4 и 5, следните НЛР с честота под 0,1 % са свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични изпитвания, включващи 949 пациенти (2 изпитвания фаза III и 5 клинични изпитвания фаза II при метастазирал колоректален карцином и метастазирал рак намлечната жлеза): кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт и камерни екстрасистоли.

Енцефалопатия:

Освен НЛР, описани в Таблицы 4 и 5, основаващи се на гореспоменатия сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични изпитвания, енцефалопатия също е свързана с употребата на капецитабин като монотерапия с честота под 0,1 %.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти ≥ 60 -годишна възраст, лекувани с капецитабин като монотерапия, и анализът при пациенти, лекувани с комбинирана терапия капецитабин плюс доцетаксел, показва повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти ≥ 60 -годишна възраст. При пациентите ≥ 60 години, лекувани с капецитабин плюс доцетаксел, се наблюдават също и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60 години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания увеличаването на възрастта (с увеличения от 10 години) е статистически значимо свързано с повишен риск от развитие на СРК и диария, и с намален риск от развитие на неутропения.

Пол

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания женският пол е статистически значимо свързан с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти с бъбречно увреждане на изходно ниво, лекувани с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином), показва повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (36 % при пациентите без бъбречно увреждане $n = 268$, срещу съответно 41 % при пациентите с леко увреждане $n = 257$ и 54 % при болните с умерено увреждане $n = 59$) (вж. точка 5.2). Пациентите с умерено увредена бъбречна функция показват повишена честота на случаи на намаляване на дозата (44 %) срещу 33 % и 32 % при пациенти без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане и повишена честота на случаи на ранно оттегляне от лечението (21 % оттегляне през първите два цикъла) срещу 5 % и 8 % при пациентите без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане.

4.9 Предозиране

Проявите на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене и кървене и потискане на костния мозък. Терапевтичното лечение на предозирането трябва да включва обичайните терапевтични и поддържащи медикаментозни интервенции, насочени към коригиране на наличните клинични прояви и предотвратяване на техните възможни усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатици (антиметаболити), АТС код: L01BC06

Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния агент 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира чрез няколко ензимни стъпала (вж. точка 5.2). Ензимът, който участва в крайното превръщане в 5-FU – тимидин фосфорилаза (ThyPase), е намерен в туморни тъкани, но и в нормалните тъкани, обикновено в по-ниски концентрации. При модели на човешки раков ксенотрансплантат капецитабин е показал синергичен ефект в комбинация с доцетаксел, което може да се свърже с възходяща регулация на тимидин фосфорилазата от доцетаксел.

Има данни, че метаболизмът на 5-FU в анаболния път блокира реакцията на метилиране на дезоксиуридиловата киселина до тимидилова киселина и по този начин повлиява синтеза на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК). Включването на 5-FU води също и до инхибиране

на РНК и до синтез на белтъците. Тъй като ДНК и РНК са особено важни за клетъчното деление и растеж, ефектът на 5-FU може да води до създаване на тимидинов дефицит, който провокира небалансиран растеж и смърт на клетката. Ефектите на лишаването от ДНК и РНК са най-изразени в тези клетки, които пролиферират по-бързо и които метаболизират 5-FU с по-висока скорост.

Рак на дебелото черво и колоректален карцином

Монотерапия с капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадий III (C по Dukes) подкрепят употребата на капецитабин при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване ХАСТ; М66001). При това изпитване 1987 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 1-седмичен период на почивка, като тези 3-седмични цикли са продължили 24 седмици) или с 5-FU и левковорин (схема на лечение на клиниката Mayo: 20 mg/m^2 левковорин интравенозно, последван от 425 mg/m^2 интравенозно 5-FU болус i.v., в дни 1 до 5, през 28 дни в продължение на 24 седмици). Лечението с капецитабин е било поне еквивалентно на интравенозно 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест при популацията според протокола (коефициент на риск 0,92; 95% CI 0,80 – 1,06). В цялата рандомизирана популация тестовите за разлика между капецитабин и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост са показали рискови коефициенти от 0,88 (95 % CI 0,77 – 1,01; $p = 0,068$) и 0,86 (95 % CI 0,74 – 1,01; $p = 0,060$) съответно. Средното проследяване по време на анализа е било 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Cox анализ е доказано превъзходството на капецитабин в сравнение с болус 5-FU/LV. Следните фактори са били определени предварително в плана на статистическия анализ за включване в модела: възраст, време от операцията до рандомизирането, пол, изходни нива на СЕА, лимфни възли на изходно ниво и страна. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5-FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване (коефициент на риска 0,849; 95 % CI 0,739 - 0,976; $p = 0,0212$), както и на общата преживяемост (коефициент на риск 0,828; 95 % CI 0,705 - 0,971; $p = 0,0203$).

Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (Dukes' C) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично изпитване NO16968). В това клинично изпитване, 944 пациенти са рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатина (130 mg/m^2 интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 болни са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за DFS при ИТТ популацията е доказано, че XELOX е значимо по-добра схема на лечение от 5-FU/LV (HR = 0,80; 95 % CI = [0,69; 0,93]; $p = 0,0045$). Честотата на DFS за 3 години е 71 % при XELOX срещу 67 % при 5-FU/LV. Анализът на второстепенната крайна точка RFS подкрепя тези резултати с HR от 0,78 (95 % CI = [0,67; 0,92]; $p = 0,0024$) при XELOX срещу 5-FU/LV. XELOX показва тенденция към по-добра OS с HR от 0,87 (95 % CI = [0,72; 1,05]; $p = 0,1486$), което се изразява в 13 % намаляване на риска от смърт. Честотата на OS за 5 години е 78 % при XELOX срещу 74 % при 5-FU/LV. Данните от ефикасността се основават на медианно време на наблюдение от 59 месеца за OS и 57 за DFS. Честотата на оттегляне от клиничното изпитване поради нежелани събития е по-висока в групата с комбинирана терапия XELOX (21 %) в сравнение с групата с монотерапия с 5-FU/LV (9 %) при ИТТ популацията.

Монотерапия с капецитабин при метастазирал колоректален карцином

Данните от две многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза III с идентичен дизайн (SO14695; SO14796) подкрепят прилагането на капецитабин като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. При тези клинични изпитвания са

били рандомизирани 603 пациенти за лечение с капецитабин (1250 mg/m² два пъти дневно за две седмици, последвани от едноседмична почивка, прилагани като триседмични цикли). Други 604 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU и левковорин (схема на лечение на Мауо: 20 mg/m² левковорин i.v., последван от 425 mg/m² 5-FU болус i.v., в дни 1 до 5, през 28 дни). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 25,7 % (за капецитабин) срещу 16,7 % (схема на лечение на Мауо); p < 0,0002. Средното време до прогресиране е било 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на лечение на Мауо). Средната преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) срещу 391 дни (схема на лечение на Мауо). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин при колоректален карцином в сравнение с комбинирани схеми на лечение от първа линия.

Комбинирана терапия при лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином (МКРК)

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16966) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатина или в комбинация с оксалиплатина и бевацизумаб за лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. Изпитването се състои от две части: начална част с 2 рамена, в която 634 пациенти са рандомизирани в две групи с различно лечение, включващо XELOX или FOLFOX-4, и последваща 2x2 факторна част, при която 1401 пациенти са рандомизирани в четири групи с различно лечение, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Вижте в Таблица 7 схемите на лечение.

Таблица 7 Схеми на лечение при изпитване NO16966 (МКРК)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатина	85 mg/m ² i.v. 2 ч.	Оксалиплатина на ден 1-ви, през 2 седмици
	Левковорин 5-флуороурацил	200 mg/m ² i.v. 2 ч. 400 mg/m ² i.v. болус, последвано от 600 mg/m ² i.v. 22 ч.	Левковорин в дни 1-ви и 2-ри, през 2 седмици 5-флуороурацил i.v. болус/инфузия, всеки на ден 1-ви и 2-ри, през 2 седмици
	Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди FOLFOX-4, през 2 седмици
XELOX или XELOX+ бевацизумаб	Оксалиплатина	130 mg/m ² i.v. 2 ч.	Оксалиплатина на ден 1-ви, през 3 седмици
	капецитабин	1000 mg/m ² перорално два пъти дневно	капецитабин перорално два пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди XELOX, през 3 седмици
5-флуороурацил: i.v. болусна инжекция веднага след левковорин			

При общото сравнение е доказана не по-малка ефективност в рамената с XELOX в сравнение с рамената с FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване, и при intent-to-treat популацията (вж. Таблица 8). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица 8). В изследователския анализ предварително е заложено сравнение между XELOX плюс бевацизумаб срещу FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. При сравняването на лекуваната подгрупа XELOX плюс бевацизумаб има ефект, подобен на ефекта на FOLFOX-4 плюс бевацизумаб по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването (коэффициент на риск 1,01; 97,5 % CI 0,84 - 1,22). Медианният

период на проследяване към времето на първичните анализи в intent-to-treat популацията е 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в Таблица 8. Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (ПБП) с лечение, обаче, не потвърждава резултатите от общия анализ на ПБП и общата преживяемост (ОП): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е 1,24 с 97,5 % CI 1,07 - 1,44. Въпреки че анализите на чувствителността показват, че разликите в схемите на лечение и времето на оценка на тумора влияят върху анализа на ПБП с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

Таблица 8 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16966

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риск (97,5% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Показател: Обща преживяемост			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 1 ГОДИНА			
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риска (97,5% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Показател: Обща преживяемост			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP= популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване в клиничното изпитване; **ITT= intent-to-treat популация

Данните от едно рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (CAIRO) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 1000 mg/m² в продължение на 2 седмици през 3 седмици в комбинация с иринотекан като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 820 пациенти са били рандомизирани да получават последователно лечение (n = 410) или комбинирано лечение (n = 410). Последователното лечение се състои от първа линия на лечение с капецитабин (1250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), втора линия с иринотекан (350 mg/m² на ден 1-ви) и трета линия с комбинация с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) и оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1-ви). Комбинираното лечение се състои от първа линия на лечение с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), комбинирано с иринотекан (250 mg/m² на ден 1-ви) (XELIRI), и втора линия с капецитабин

(1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) плюс оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1-ви). Всички цикли на лечение са прилагани през интервал от 3 седмици. При първата линия на лечение медианната преживяемост без прогресиране на заболяването в популацията с „намерение за лечение“ е 5,8 месеца (95 % CI 5,1 - 6,2 месеца) при монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95 % CI 7,0 - 8,3 месеца; p = 0,0002) при XELIRI.

Данните от междинния анализ на едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза II (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 800 mg/m² в продължение на 2 седмици от всеки 3-седмичен период в комбинация с иринотекан и бевацизумаб като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 115 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин в комбинация с иринотекан (XELIRI) и бевацизумаб: капецитабин (800 mg/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), иринотекан (200 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30 до 90-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период); общо 118 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин, комбинирано с оксалиплатина плюс бевацизумаб: капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), оксалиплатина (130 mg/m² под формата на 2-часова инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30 до 90-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период). Преживяемостта без прогресиране на заболяването след 6 месеца в intent-to-treat популацията е 80 % (XELIRI плюс бевацизумаб) спрямо 74 % (XELOX плюс бевацизумаб). Общият дял на пациентите с отговор (пълнен отговор плюс частичен отговор) е 45 % (XELOX плюс бевацизумаб) спрямо 47 % (XELIRI плюс бевацизумаб).

Комбинирана терапия при лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16967) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатина за лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които преди това са лекувани с иринотекан в комбинация със схема за приложение на флуоропиримидин като лечение от първа линия, са рандомизирани за лечение с XELOX или FOLFOX-4. За схемата на дозиране на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) направете справка в Таблица 7. Доказано е, че XELOX има не по-малка ефективност от FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията според протокола и в intent-to-treat популацията (вж. Таблица 9). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица 9). Медианното проследяване към времето на първичните анализи в intent-to-treat популацията е била 2,1 години; данните от анализите след още 6 месеца на проследяване също са включени в Таблица 9.

Таблица 9 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16967

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ИТТ**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ИТТ**: N=314)	
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риск (95% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ИТТ	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Показател: Обща преживяемост			

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 6 МЕСЕЦА			
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риска (95% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Показател: Обща преживяемост			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP= популация според протокола; **ITT= intent-to-treat популация

Авансирал карцином на стомаха:

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (ML17032). В това изпитване 160 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 7-дневен период на почивка) и цисплатина (80 mg/m² под формата на 2-часова инфузия през 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU (800 mg/m² дневно, продължителна инфузия в дни 1-ви до 5-ти през 3 седмици) и цисплатина (80 mg/m² под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатина са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатина по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95 % CI 0,63 – 1,04). Средната преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатина). Рисковият коефициент на продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е подобен на рисковия коефициент на преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95 % CI 0,64 – 1,13). Средната продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатина).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово проучване фаза III, сравняващо лечението с капецитабин с 5-FU и оксалиплатина с цисплатина при пациенти с авансирал карцином на стомаха, подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (REAL-2). В това изпитване, 1002 пациенти са рандомизирани при 2x2 факторен дизайн за лечение в едно от следните 4 рамена:

- ECF: епирубицин (50 mg/m² като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатина (60 mg/m² под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и 5-FU (200 mg/m² дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- ECX: епирубицин (50 mg/m² като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатина (60 mg/m² под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и капецитабин (625 mg/m² два пъти дневно, непрекъснато).

- EOF: епирубицин (50 mg/m^2 като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатина (130 mg/m^2 , приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и 5-FU (200 mg/m^2 дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- EOX: епирубицин (50 mg/m^2 като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатина (130 mg/m^2 , приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и капецитабин (625 mg/m^2 два пъти дневно, непрекъснато).

Анализите на първичната ефикасност в популацията според протокола показва не по-малка обща преживяемост при схеми на лечение, основаващи се на капецитабин спрямо схеми на лечение, основаващи се на 5-FU (коефициент на риск 0,86; 95 % CI 0,8 - 0,99), и при схеми на лечение, основаващи се на оксалиплатина спрямо схемите на лечение, основаващи се на цисплатина (коефициент на риск 0,92; 95 % CI 0,80 - 1,1). Средната обща преживяемост е била 10,9 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабин и 9,6 месеца при схеми на базата на 5-FU. Средната обща преживяемост е била 10,0 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабина и 10,4 месеца при схеми на лечение на базата на оксалиплатина.

Капецитабин е прилаган също и в комбинация с оксалиплатина за лечение на авансирал карцином на стомаха. Изследванията с монотерапия с капецитабин показват, че капецитабин е активен при авансирал карцином на стомаха.

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и авансирал карцином на стомаха: мета-анализ

Един мета-анализ на шест клинични изпитвания (клинични изпитвания SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) подкрепя замяната с капецитабин на моно- и комбинирано лечение с 5-FU при карцином на стомашно-чревния тракт. Обобщеният анализ включва 3 097 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 3074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Медианното време на обща преживяемост е 703 дни (95 % CI: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95 % CI: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Рисковият коефициент за обща преживяемост е 0,94 (95 % CI: 0,89; 1,00, $p = 0,0489$), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са по-добри от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.

Рак на млечната жлеза:

Комбинирана терапия с капецитабин и доцетаксел при локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия, включваща антрациклини. В това изпитване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно за две седмици, последвано от едноседмичен период на почивка, и доцетаксел 75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно (100 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p = 0,0126$). Средната преживяемост е била 442 дни (капецитабин+ доцетаксел) срещу 352 дни (доцетаксел самостоятелно). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 41,6 % (капецитабин + доцетаксел) срещу 29,7 % (доцетаксел самостоятелно); $p = 0,0058$. Времето до прогресиране на заболяването е било по-дълго в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p < 0,0001$). Средното време до прогресиране е било 186 дни за (капецитабин + доцетаксел) срещу 128 дни (доцетаксел самостоятелно).

Монотерапия с капецитабин след неуспех на лечение с таксани и съдържаща антрациклини химиотерапия, и на пациенти, при които терапията с антрациклини не е показана

Данните от две многоцентрови клинични изпитвания фаза II подкрепят използването на монотерапия с капецитабин при лечение на пациенти след неуспех на схеми на лечение с

таксани и съдържаща антрациклини химиотерапия, или при пациенти, при които продължаването на лечението с антрациклини не е показано. В тези изпитвания общо 236 пациенти са били лекувани с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на две седмици, последвани от едноседмичен период на почивка). Общата степен на обективния отговор (по преценка на изследователя) е била 20 % (за първото изпитване) и 25 % (за второто изпитване). Средното време до прогресиране е било 93 дни и 98 дни. Средната преживяемост е била 384 дни и 373 дни.

Всички показания:

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или с капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и рак на млечната жлеза), показва, че пациенти на капецитабин, които развият синдром ръка-крак (СРК), имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не развият СРК: медиана на общата преживяемост 1100 дни (95 % CI 1007; 1200) спрямо 691 дни (95 % CI 638; 745) с коефициент на риск 0,61 (95 % CI 0,56; 0,66).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за провеждане на проучвания с Capecitabine Accord във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на колон и ректум, стомашен аденокарцином и карцином на гърдата (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията)

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капецитабин е изследвана в диапазона на дози от $502 - 3514 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$. Параметрите на капецитабин, 5'-дезоксидезокси-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезоксидезокси-5-флуороуридин (5'-DFUR), определени на първия и на четирнадесетия ден, са били сходни. AUC на 5-FU е била с 30 %-35 % по-висока на ден 14. Намалението на дозата на капецитабин води до снижаване на системната експозиция на 5-FU, което е по-голямо от пропорционалното на съответната доза поради нелинейната фармакокинетика на активния метаболит.

Абсорбция

След перорално приложение капецитабин се резорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболити – 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемането заедно с храна намалява скоростта на резорбция на капецитабин, но това има незначителен ефект върху AUC за 5'-DFUR и на AUC за следващия метаболит 5-FU. При доза 1250 mg/m^2 , приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации (C_{max} в $\mu\text{g/ml}$) за капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL са били съответно 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 и 5,46. Времето до получаване на максималните плазмени концентрации (T_{max} в часове) е било 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34. Стойностите на AUC_{0-8} в $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ са били 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3.

Разпределение:

Изследванията *in vitro* с човешка плазма са показали, че капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин, съответно в 54 %, 10 %, 62 % и 10 %.

Биотрансформация

Капецитабин се метаболизира най-напред от чернодробната карбоксилестераза до 5'-DFCR, който след това се превръща в 5'-DFUR от цитидин дезаминазата, локализирана предимно в черния дроб и в туморните тъкани. По-нататъшното каталитично активиране на 5'-DFUR се осъществява от тимидин фосфорилазата (ThyPase). Ензимите, които участват в каталитичното активиране, са открити в туморни тъкани, но и в нормални тъкани, макар и обикновено в по-малки концентрации. Последователната ензимна биотрансформация на капецитабин до 5-FU води до получаване на по-високи концентрации в туморните тъкани. При колоректални тумори вероятно генерирането на 5-FU се осъществява в голямата си част в клетките на туморната строма. След перорално приложение на капецитабин при пациенти с колоректален карцином

съотношението на концентрацията на 5-FU в колоректалните тумори към тези в съседните тъкани е било 3,2 (с диапазон от 0,9 до 8,0). Съотношението на концентрацията на 5-FU в тумора към тези в плазмата е било 21,4 (с диапазон от 3,9 до 59,9, n = 8), а съотношението между здравите тъкани и плазмата е било 8,9 (с диапазон от 3,0 до 25,8, n = 8). Активността на тимидин фосфорилазата е била измерена и е установено, че в първичен колоректален тумор е била 4 пъти по-висока от тази в съседните нормални тъкани. Според имунохистохимичните проучвания, тимидин фосфорилазата по всяка вероятност е локализирана в голямата си част в клетките на туморната строма.

След това, чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), 5-FU се катаболизира до значително по-слабо токсичния дихидро-5-флуороурацил (FUH₂). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицит на DPD може да доведе до повишена токсичност на капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.4).

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$ в часове) на капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е съответно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 и 3,23. Капецитабин и неговите метаболити се екскретират предимно чрез урината; в урината се намира 95,5 % от приложената доза на капецитабин. Екскрецията с фекалиите е минимална (2,6 %). Главният метаболит, който се екскретира чрез урината, е FBAL, представляващ 57 % от приложената доза. Около 3 % от приетата доза се екскретира чрез урината като непроменено лекарство.

Комбинирана терапия

Клинични изпитвания фаза I, оценяващи ефекта на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел и обратно, не са показали ефект на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел (C_{max} и AUC) и на доцетаксел или паклитаксел върху фармакокинетиката на 5'-DFUR.

Фармакокинетика при специални популации

Направен е популационен фармакокинетичен анализ след лечение на 505 пациенти с колоректален карцином с капецитабин в доза 1250 mg/m² два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, тоталният билирубин, серумният албумин, ASAT и ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

Пациенти с чернодробно увреждане поради чернодробни метастази: Според фармакокинетичния анализ при онкоболни с леко до умерено чернодробно увреждане поради чернодробни метастази, бионаличността на капецитабин и експозицията на 5-FU може да са увеличени в сравнение с пациентите без чернодробно увреждане. Няма фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане: Резултатите от фармакокинетичното проучване при онкоболни с умерено до тежко бъбречно увреждане не показват ефект на креатининовия клирънс върху фармакокинетиката на интактното лекарство и на 5-FU. Установено е, че креатининовият клирънс повлиява системната експозиция на 5'-DFUR (увеличение на AUC с 35 % при намаляване на креатининовия клирънс с 50 %) и на FBAL (114 % увеличение на AUC при намаление на креатининовия клирънс с 50 %). FBAL е метаболит без антипролиферативна активност.

Старческа възраст: Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който е включвал 234 пациенти (46 %) на възраст 65 години и по-възрастни, е показал, че възрастта не повлиява върху фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се увеличава с възрастта (20 % увеличение на възрастта води

до 15 % нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбречните функции.

Етнически фактори: След перорално приложение на 825 mg/m² капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни японски пациенти (n = 18) са имали с около 36 % по-ниска C_{max} и с 24 % по-ниска AUC на капецитабин в сравнение с пациенти от бялата раса (n = 22). Японските пациенти са имали също около 25 % по-ниска C_{max} и 34 % по-ниска AUC на FBAL от белите пациенти. Клиничното значение на тези разлики е неизвестно. Не са наблюдавани значими разлики в експозицията на другите метаболити (5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични изследвания с многократно приложение на капецитабин с ежедневно перорално въвеждане на маймуни *supra* и на мишки, е установено, че той оказва токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоетична системи, които са типични за флуоропиримидините. Тези токсични ефекти са били обратими. При капецитабин са наблюдавани прояви на кожна токсичност, характеризираща се с дегенеративни/регресивни изменения. Капецитабин не е токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни *supra* след интравенозно въвеждане (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m² на ден).

Едно двегодишно изследване за карциногенност на мишки не е показало данни за карциногенен ефект на капецитабин.

При стандартните изследвания на фертилитета е наблюдавано нарушение на фертилитета на женски мишки, получаващи капецитабин; този ефект обаче е бил обратим след период без приемане на лекарството. Освен това, при едно 13-седмично изследване са били открити атрофични и дегенеративни промени в репродуктивните органи на мъжки мишки; тези ефекти обаче са били обратими след период без приемане на лекарството (вж. точка 4.6).

При ембриотоксични и тератологични изследвания на мишки е наблюдавано свързано с дозата увеличение на феталните резорбции и на тератогенността. При маймуни са били наблюдавани аборти и ембрионална смъртност при високи дози, но без данни за тератогенност.

Капецитабин няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за генна мутация V79/HPRT на китайски хамстер). Подобно на други нуклеозидни аналози (напр. 5-FU) обаче, капецитабин има кластогенен ефект върху човешки лимфоцити (*in vitro*) и показва положителна тенденция при микронуклеус-тест на костен мозък от мишки (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Безводна лактоза
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Талк
Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Алуминий/алуминиеви блистери

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение

PVC/PVdC/алуминиеви блистери

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий/алуминиеви или PVC/PVdC/алуминиеви блистери в опаковки от 30, 60 или 120 филмирани таблетки.

PVC/PVdC/Алуминий перфориран еднодозов блистер в опаковка с размери от 30 x 1, 60 x 1 или 120 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319, Pinner road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/762/001-003

EU/1/12/762/004-006

EU/1/12/762/019-021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20/04/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Capecitabine Accord 300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg капецитабин (*capecitabine*)

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 15mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Capecitabine Accord 300 mg филмирани таблетки са бели до почти бели на цвят, с продълговата форма, двойно изпъкнали филмирани таблетки с дължина 14,6 mm и ширина 6,7 mm, с вдлъбнато релефно означение “300” от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Capecitabine Accord е показан за адювантно лечение на пациенти след хирургия на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dukes) (вж. точка 5.1).

Capecitabine Accord е показан за лечението на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).

Capecitabine Accord е показан за лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1). Capecitabine Accord в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) е показан за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклин. Capecitabine Accord е показан също и като монотерапия при лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на терапия с таксани и с химиотерапевтични схеми, съдържащи антрациклини, или при които не е показано продължаването на терапията с антрациклини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Capecitabine Accord трябва да се предписва само от квалифициран лекар, с опит в прилагането на антинеопластични лекарствени продукти. При всички пациенти се препоръчва внимателно проследяване по време на първия цикъл от лечението.

Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност. Изчисления на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начални дози на Capecitabine Accord от 1250 mg/m² и 1000 mg/m² са представени съответно в Таблици 1 и 2.

Дозировка

Препоръчвана дозировка (вж. точка 5.1):

Монотерапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на млечната жлеза

Примонотерапия препоръчваната начална доза на капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или на локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза е 1250 mg/m^2 , приложена два пъти дневно (сутрин и вечер; равняваща се на 2500 mg/m^2 обща дневна доза), в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без приложение. Адювантното лечение при пациенти с рак на дебелото черво стадий III се препоръчва да продължи общо 6 месеца.

Комбинирана терапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и карцином на стомаха

При комбинирано лечение препоръчваната начална доза капецитабин трябва да се намали до $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$, приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни и последвана от 7-дневен период на почивка, или до 625 mg/m^2 два пъти дневно при прилагане без прекъсване (вж. точка 5.1). Включването на биологични лекарствени продукти в комбинирана схема на лечение не оказва влияние върху началната доза на капецитабин. Премедикация за поддържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане съгласно кратката характеристика на продукта на цисплатина трябва да се започне преди прилагането на цисплатина при пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатина. Препоръчва се премедикация с антиеметици съгласно Кратката характеристика на продукта на оксалиплатина при пациенти, получаващи комбинацията капецитабин плюс оксалиплатина. Препоръчва се адювантно лечение при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III в продължение на 6 месеца.

Рак на млечната жлеза

В комбинация с доцетаксел препоръчваната начална доза капецитабин при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза е 1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7-дневен период на почивка, едновременно със 75 mg/m^2 доцетаксел под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици. Преди прилагането на доцетаксел при пациентки, получаващи комбинацията капецитабин с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид, като дексаметазон, в съответствие с кратката характеристика на продукта на доцетаксел.

Изчисляване на дозата на Capecitabine Accord

Таблица 1 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1250 mg/m^2

	Ниво на доза от 1250 mg/m^2 (два пъти дневно)					
	Пълна доза 1250 mg/m^2	Брой на таблетките от 150 mg , 300 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)			Намалена доза (75 %) 950 mg/m^2	Намалена доза (50 %) 625 mg/m^2
Телесна повърхност (m^2)	Доза на прием (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
$\leq 1,26$	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800		1	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300		1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300

≥2,19	2800		1	5	2150	1450
-------	------	--	---	---	------	------

Таблица 2 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1000 mg/m²

	Ниво на доза от 1000 mg/m ² (два пъти дневно)					
	Пълна доза 1000 mg/m ²	Брой на таблетките от 150 mg, 300 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)			Намалена доза (75 %) 750 mg/m ²	Намалена доза (50 %) 500 mg/m ²
Телесна повърхност (m ²)	Доза на прием (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤ 1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 – 1,38	1300		1	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600		2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800		1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300		1	4	1750	1100

Адаптиране на дозата по време на лечението:

Общи положения

Токсичността, която се дължи на прилагането на капецитабин, може да се контролира чрез симптоматично лечение и/или модифициране на дозата (прекъсване на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да се увеличава по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да се превърнат в сериозни или животозастрашаващи, напр. алоpecia, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза, без да се намалява или прекъсва. Пациентите, лекувани с капецитабин, трябва да са информирани за необходимостта от незабавно прекъсване на лечението при поява на умерена или тежка токсичност. Дозите на капецитабин, които са пропуснати поради токсичност, не се заместват. Препоръчват се следните изменения на дозата поради токсичност:

Таблица 3 Схема на намаление на дозата на капецитабин (3-седмичен цикъл или непрекъснато лечение)

Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• <i>Степен 1</i>	Поддържа се дозата	Поддържа се дозата
• <i>Степен 2</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	100 %
Втора проява		75 %
Трета проява		50 %
Четвърта проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо

Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• <i>Степен 3</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	75 %
Втора проява		50 %
Трета проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо
• <i>Степен 4</i>		
Първа проява	Прекъсва се лечението изобщо <i>или</i> ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване на степен 0-1	50 %
Втора проява	Прекъсва се изобщо	Неприложимо

*Според Общите критерии за токсичност (версия 1) на Групата за клинични изпитвания към Националния онкологичен институт на Канада (NCIC CTG) или Общите критерии за терминология за нежелани събития (CTCAE) на Програмата за оценка на онкологичната терапия, Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.0. За синдрома “ръка-крак” и хипербилирубинемия, вижте точка 4.4.

Хематология:

Пациенти с изходен брой на неутрофилите < 1,5 x 10⁹/L и/или брой на тромбоцитите < 100 x 10⁹/L не трябва да се лекуват с капецитабин. Ако по време на терапевтичен цикъл непланирани лабораторни изследвания покажат понижаване на броя на неутрофилите под 1,0 x 10⁹/L или спадане на броя на тромбоцитите под 75 x 10⁹/L, лечението с капецитабин трябва да се прекъсне.

Изменение на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти:

Изменението на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се извършва в съответствие с Таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другото(ите) лекарство(а).

В началото на цикъла на лечение, ако е показано отлагане на лечението с капецитабин или с другия(ите) лекарствен(и) продукт(и), то приложението на всички видове терапия трябва да се отложи, докато пациентът отговори на изискванията за подновяване на всички лекарствени продукти .

При поява на токсичност по време на цикъла на лечение, за която лекуващият лекар счита, че не се дължи на капецитабин, лечението с капецитабин трябва да продължи и да се коригира дозата на другия лекарствен продукт според подходящата информация за предписване.

Ако другият(ите) лекарствен(и) продукт(и) трябва да се преустанови(ят) окончателно, лечението с капецитабин може да се поднови, когато са изпълнени изискванията за подновяване на капецитабин.

Тази препоръка е приложима за всички показания и за всички специални популации пациенти.

Изменение на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти:

Изменение на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти трябва да се извършва в съответствие с Таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другия/ите лекарствен/и продукт/и.

Адаптиране на дозата при специални популации:

Чернодробно увреждане

Наличните данни за безопасност и ефективност при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да се препоръча адаптиране на дозата. Няма информация за приложение при чернодробно увреждане, обусловено от цирроза или хепатит.

Бъбречно увреждане

Приложението на капецитабин е противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс под 30 ml/min (по Cockcroft и Gault)). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 30–50 ml/min) е увеличена спрямо общата популация. При пациентите с умерено изходно бъбречно увреждане се препоръчва намаляване на дозата до 75 % при начална доза от 1250 mg/m². При пациенти с умерено изходно бъбречно увреждане не се налага намаление на дозата при начална доза от 1000 mg/m². При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 51-80 ml/min) не се препоръчва адаптиране на началната доза. Препоръчва се внимателно наблюдение и незабавно прекъсване на терапията, ако по време на лечението пациентът развие нежелано събитие степен 2, 3 или 4, а адаптирането на последващата доза е показано в Таблица 3 по-горе. Ако по време на лечението изчисленият креатининов клирънс спадне до стойност под 30 ml/min, Capecitabine Accord трябва да се преустанови. Тези препоръки за коригиране на дозата при бъбречно увреждане се отнасят както за монотерапията, така и за комбинираното приложение (вж. също и точка “Пациенти в старческа възраст” по-долу).

Пациенти в старческа възраст:

При монотерапия с капецитабин не се налага адаптиране на началната доза. Свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 обаче са били по-чести при пациенти на възраст ≥60 години в сравнение с по-млади пациенти.

Когато Capecitabine Accord е прилаган в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) са получили повече нежелани лекарствени реакции степен 3 и степен 4, включително такива, водещи до преустановяване на лечението, в сравнение с по-млади пациенти. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти на възраст ≥60 години.

- *При комбиниране с доцетаксел:* е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 или 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции при пациенти на възраст 60 години или по-възрастни (вж. точка 5.1). При пациенти на възраст 60 години или по-възрастни, се препоръчва намаление на началната доза на капецитабин до 75 % (950 mg/m² два пъти дневно). Ако не се наблюдава токсичност при пациенти на възраст ≥60 години, лекувани с намалена начална доза на капецитабин в комбинация с доцетаксел, дозата на капецитабин може внимателно да се увеличи до 1250 mg/m² два пъти дневно.
- *При комбиниране с иринотекан:* при пациенти на възраст 65 години или повече, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин до 800 mg/m² два пъти дневно.

Педиатрична популация:

Няма съответно приложение на капецитабин в педиатричната популация при показанията за рак на дебелото черво, колоректален карцином, рак на стомаха и рак на гърдата.

Начин на приложение

Capecitabine Accord филмирани таблетки трябва да се поглъщат с вода в рамките на 30 минути след хранене.

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции към терапия с флуоропиримидини.
- Свръхчувствителност към капецитабин или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или флуороурацил.
- При пациенти с известна недостатъчност на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4).
- По време на бременност и кърмене.
- При пациенти с тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения.
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане.
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min).
- Лечение със соривудин или неговите химически сродни аналози, какъвто е бривудин (вж. точка 4.5).
- Ако има противопоказания към някое от лекарствените продукти в комбинираната схема на лечение, този лекарствен продукт не трябва да се използва.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Доза-ограничаващите токсични прояви включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдрома “ръка-крак” (“ръка-крак” кожна реакция, палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не изискват трайно прекратяване на терапията, въпреки че може да се наложи прекъсване или намаляване на дозите.

Диария: Пациентите с тежка диария трябва да се наблюдават внимателно и да се приложат течности или електролитно заместване, ако те се дехидратират. Може да се приложи стандартно антидиарично лечение (напр. лоперамид). Диария степен 2 според NCIC CTC се определя като учестена дефекация до 4 – 6 изхождания на ден или нощни дефекации, а диария степен 3 – като увеличение на дефекациите до 7 – 9 пъти на ден или инконтиненция и малабсорбция. Диария степен 4 представлява увеличение на дефекациите ≥ 10 на ден или диария с ясна кръв или необходимост от парентерално поддържане. При необходимост, трябва да се приложи понижение на дозата (вж. точка 4.2).

Дехидратация: Дехидратацията трябва да се предотврати или да се коригира в началото. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане или диария може бързо да се дехидратират. При настъпване на дехидратация степен 2 (или по-висока) лечението с капецитабин трябва незабавно да се прекъсне и дехидратацията да се коригира. Лечението не трябва да се възобновява докато пациентът не се рехидратира и докато не се коригират или контролират всички отключващи причини. При необходимост, трябва да се коригира прилаганата доза в зависимост от отключващото нежелано събитие (вж. точка 4.2).

Синдром “ръка-крак” (известен също и като кожна реакция “ръка-крак” или палмарно-плантарна еритродизестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия). Синдромът “ръка-крак” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или еритема на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които не нарушават нормалната дейност на пациента. При степен 2 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава болезнена еритема и подуване на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които нарушават ежедневната активност на пациента. При степен 3 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава влажна десквамация, улцерация, образуване на мехури и силна болка в ръцете и/или краката и/или изразен дискомфорт, които не позволяват на пациента да работи или да осъществява ежедневната си активност. Ако се появи синдром “ръка-крак” от степен 2 или 3, трябва да се прекъсне приложението на капецитабин, докато събитието не изчезне или не намалее интензитетът му до степен 1. След степен 3 на синдрома “ръка-крак” трябва да се намалят следващите дози на Capecitabine Accord. Когато капецитабин и цисплатина се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин В6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефективността на цисплатината.

Кардиотоксичност: Кардиотоксичността се свързва с флуоропиримидиновата терапия, като включва миокарден инфаркт, ангина, нарушения на сърдечния ритъм, кардиогенен шок, внезапна смърт и електрокардиографски промени (включително много редки случаи на удължаване на QT интервала). Тези нежелани реакции може да са по-чести при пациенти с минала анамнеза за исхемична болест на сърцето. При пациенти, получаващи капецитабин, се съобщава за сърдечни аритмии (включително камерно мъждене, torsade de pointes и брадикардия), ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и кардиомиопатия. Налага се голяма предпазливост при пациенти с анамнеза за изразено сърдечно заболяване, аритмии и ангина пекторис (вж. точка 4.8).

Хипо- или хиперкалциемия: При лечение с капецитабин е имало съобщения за хипо- или хиперкалциемия. Изисква се предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

Заболяване на централната или периферна нервна система: Изисква се предпазливост при пациенти със заболяване на централната или периферна нервна система, напр. мозъчни метастази или невропатия (вж. точка 4.8).

Захарен диабет или електролитни нарушения: Изисква се предпазливост при пациенти със захарен диабет или електролитни нарушения, тъй като те може да се влошат по време на лечение с капецитабин.

Антикоагуланти, кумаринови производни: При едно изследване на лекарствените взаимодействия с прилагане на единични дози варфарин е наблюдавано значително повишение на средната AUC (+57 %) на S-варфарин. Тези резултати предполагат взаимодействие, вероятно дължащо се на инхибиране на изоензимната система цитохром P450 2C9 от капецитабин. При пациентите, получаващи едновременно капецитабин и лечение с перорален антикоагулант, производно на кумарина, трябва да се проследява стриктно отговорът на антикоагуланта (INR или протромбиновото време) и дозата на антикоагуланта да се коригира съответно (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане: Поради липсата на данни по отношение на безопасността и ефективността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на капецитабин трябва внимателно да се проследява при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приемането на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина $> 3,0 \times \text{ULN}$ или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) $> 2,5 \times \text{ULN}$. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови, когато билирубинът се намали до $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ или чернодробните аминотрансферази се намалят до $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Бъбречно увреждане: Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 се увеличава при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) в сравнение с общата популация (вж. точка 4.2 и 4.3).

Дефицит на DPD: Рядко, неочакваната тежка токсичност (напр. стоматит, диария, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-FU, се дължи на дефицит на активността на DPD. Следователно, не може да се изключи връзка между намалените нива на DPD и увеличените, потенциално фатални токсични ефекти на 5-FU. Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да се появят животозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозиране (вж. точка 4.9). В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно до отзвучаване на наблюдаваната токсичност. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз

основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

Очни усложнения: пациентите трябва да се проследяват внимателно за очни нарушения като кератит и нарушения на роговицата, особено ако имат предишна анамнеза за очни нарушения. Очните нарушения трябва да се лекуват по подходящия начин.

Тъй като този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество безводна лактоза, той не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Взаимодействия с други лекарствени продукти:

Субстрати на цитохром P-450 2C9: Освен с варфарин, не са провеждани официални проучвания за взаимодействията „лекарство-лекарство” между капецитабин и други субстрати на CYP 2C9. Трябва да се внимава, когато капецитабин се прилага едновременно със субстрати на 2C9 (напр. фенитоин). Вижте също взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина по-долу, и точка 4.4.

Антикоагуланти, производни на кумарина: изменения в показателите за кръвосъсирване и/или кръвене се съобщават при пациенти, приемащи капецитабин едновременно с антикоагуланти, производни на кумарина, като варфарин и фенпрокумон. Тези реакции настъпват през първите няколко дни до няколко месеца от началото на терапията с капецитабин, а в няколко случая – през първия месец след спиране на капецитабин. В едно клинично изследване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин, лечението с капецитабин е увеличило AUC на S-варфарин с 57 %, като стойностите на INR са се увеличили с 91 %. Тъй като метаболизма на R-варфарин не е бил засегнат, тези резултати показват, че капецитабин оказва низходяща регулация върху изоензим 2C9, но няма ефект върху изоензими 1A2 и 3A4. Пациентите, които приемат антикоагуланти, производни на кумарина, едновременно с капецитабин, трябва да се наблюдават редовно за изменения в показателите за кръвосъсирване (PT или INR) и дозата на антикоагуланта трябва да се коригира съответно.

Фенитоин: има съобщения за единични случаи на повишени плазмени концентрации на фенитоин, водещи до симптоми на интоксикация, при едновременно прилагане на капецитабин с фенитоин. Пациенти, приемащи фенитоин едновременно с капецитабин, трябва да бъдат проследявани редовно за повишени плазмени концентрации на фенитоин.

Фолинова киселина: изследване върху комбинираното прилагане на капецитабин с фолинова киселина е показало, че фолиновата киселина няма изразен ефект върху фармакокинетиката на капецитабин и неговите метаболити. Фолиновата киселина обаче има ефект върху фармакодинамиката на капецитабин и токсичността му може да се засили от фолиновата киселина: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин, приложена самостоятелно интермитентно, е 3000 mg/m² на ден и само 2000 mg/m² на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно).

Соривудин и негови аналози: описано е клинично значимо взаимодействие “лекарство-лекарство” между соривудин и 5-FU, което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от соривудин.

Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално фатално. Поради това капецитабин не трябва да се прилага едновременно със соривудин или с негови химически сродни аналози като бривудин (вж. точка 4.3). Трябва да

има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечението със соривудин или химически сродните му аналози като бривудин, и началото на лечението с капецитабин.

Антиациди: изследван е ефектът на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид, върху фармакокинетиката на капецитабин. Установено е слабо увеличение на плазмените концентрации на капецитабин и на един метаболит (5'-DFCR); не имало ефект върху трите главни метаболита (5'-DFUR, 5-FU и FBAL).

Алопуринол: наблюдавани са взаимодействия между алопуринол и 5-FU, с възможно намаление на ефективността на 5-FU. Едновременното прилагане на алопуринол и капецитабин трябва да се избягва.

Интерферон алфа: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин е 2000 mg/m² на ден, когато се комбинира с интерферон алфа-2а (3 MIU/m² дневно) в сравнение с 3000 mg/m² на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

Лъчетерапия: MTD на капецитабин, приложен самостоятелно по интермитентна схема, е 3000 mg/m² на ден, докато при комбиниране с лъчетерапия при рак на дебелото черво MTD на капецитабин е 2000 mg/m² на ден, като се използва или непрекъснатата схема или облъчване всеки ден от понеделник до петък при 6-седмичен курс на лъчетерапия.

Оксалиплатина: не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на капецитабин или неговите метаболити, свободна платина или обща платина, когато капецитабин е прилаган в комбинация с оксалиплатина или в комбинация с оксалиплатина и бевацизумаб.

Бевацизумаб: не е наблюдаван клинически значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетичните показатели на капецитабин или неговите метаболити при наличие на оксалиплатина.

Взаимодействие с храна

При всички клинични изпитвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега данни за безопасността и ефективността се основават на прилагане с храна, се препоръчва Saracitabine Accord да се приема с храна. Прилагането с храна намалява скоростта на резорбция на капецитабин (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато провеждат лечение с капецитабин. Ако пациентката забременее, докато приема капецитабин, потенциалният риск за фетуса трябва да ѝ бъде разяснен. По време на лечението трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

Бременност

Няма клинични изпитвания на капецитабин при бременни жени; може обаче да се предположи, че е възможно капецитабин да увреди фетуса, ако се приложи при бременни. При проучвания на репродуктивната токсичност при животни прилагането на капецитабин е причинило ембрионална смъртност и тератогенност. Тези данни са очаквани ефекти на флуоропиримидиновите производни. Saracitabine Accord е противопоказан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали капецитабин се екскретира в кърмата при човека. При кърмещи мишки са установени значителни количества капецитабин и негови метаболити в млякото. Кърменето трябва да се прекрати по време на приемане на капецитабин.

Фертилитет

Няма достатъчно данни за ефекта на капецитабин върху фертилитета. Основните проучвания на капецитабин включват жени с детероден потенциал и мъже, само ако са се съгласили да използват ефективен метод срещу забременяване, както за продължителността на проучването, така и за оправдан последващ период след това.

При проучванията с животни ефектите върху фертилитета са били наблюдавани (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Капецитабин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Капецитабин може да предизвика замаяване, умора и гадене.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3 000 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия за множество показания. Профилите на безопасност на капецитабин като монотерапия при популации с метастазирал рак на млечната жлеза, метастазирал колоректален карцином и като адювантна терапия при карцином на дебелото черво са сравними. Вижте точка 5.1 за подробности от основните клинични изпитвания, включително дизайна на изпитванията и основните резултати по отношение на ефикасността.

Най-често съобщаваните и/или клинично значими, свързани с лечението нежелани лекарствени реакции (НЛР), са стомашно-чревни нарушения (особено диария, гадене, повръщане, коремна болка, стоматит), синдром ръка-крак (палмарно-плантарна еритродизестезия), умора, астения, анорексия, кардиотоксичност, засилване на бъбречната дисфункция при пациенти с предшестваща компрометирана бъбречна функция и тромбоза/емболизъм.

Таблично резюме на нежеланите реакции

НЛР, за които изследователят счита, че са възможно, вероятно или далечно свързани с прилагането на капецитабин, са изброени в Таблица 4 за капецитабин като монотерапия и в Таблица 5 за капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Следните названия са използвани за степенуване на НЛР по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честота, НЛР се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Монотерапия с капецитабин:

В Таблица 4 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин като монотерапия, които се основават на сборен анализ на данните за безопасност от три големи изпитвания, включващи над 1900 пациенти (изпитвания M66001, SO14695 и SO14796). НЛР са включени в съответната група по честота в зависимост от общата честота от сборния анализ.

Таблица 4 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с капецитабин

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпесвирусна инфекция, Назофарингит, Инфекция на долните дихателни пътища	Сепсис, Инфекция на пикочните пътища, Целулит, Тонзилит, Фарингит, Орална кандидоза, Грип, Гастроентерит, Гъбична инфекция, Инфекция, Зъбен абсцес
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени</i>	-	-	Липом
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	-	Неутропения, Анемия	Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Повишение на Международното Нормализирано Съотношение (INR)/удължаване на протромбиновото време
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Анорексия	Дехидратация, Намалено тегло	Диабет, Хипокалиемия, Нарушения на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия
<i>Психични нарушения</i>	-	Безсъние, Депресия	Състояние на объркване, Пристъпи на паника, Потиснато настроение, Намаление на либидото

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Нарушения на нервната система</i>	-	Главоболие, Летаргия, Замайване, Парестезия, Дизгеузия	Афазия, Увреждане на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения в равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия
<i>Нарушения на очите</i>	-	Засилено сълзотечение, Конюнктивит, Очно дразнене	Намалена зрителна острота, Диплопия
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	-	Вертиго, Болка в ушите
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	-	Нестабилна ангина, Ангина пекторис, Миокардна исхемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Сърцебиене
<i>Съдови нарушения</i>	-	Тромбофлебит	Тромбоза на дълбоките вени, Хипертония, Петехии, Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробен емболизъм, Пневмоторакс, Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария, Повръщане, Гадене, Стоматит, Коремна болка	Стомашно-чревен кръвоизлив, Запек, Болка в горните отдели на корема, Диспепсия, Метеоризъм, Сухота в устата	Чревна обструкция, Асцит, Ентерит, Гастрит, Дисфагия, Болка в долните отдели на корема, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв във фекалиите

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	-	Хипербилирубинемия , Отклонения в чернодробните функционални тестове	Жълтеница
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Обрив, Алопеция, Еритема, Суха кожа, Сърбеж, Хиперпигментация на кожата, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит, Нарушение на пигментацията, Нарушения на ноктите	Мехури, Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на фоточувствителност, Палмарна еритема, Подуване на лицето, Пурпура, “Radiation recall” синдром (късни токсични прояви, свързани с облъчването)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	-	Болка в крайниците, Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите, Болка на лицето, Мускулно-скелетна скованост, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урината, Хематурия, Никтурия, Повишение на креатинина в кръвта
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	-	-	Вагинален кръвоизлив
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора, Астения	Пирексия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите	Оток, Студени тръпки, Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура

Капецитабин при комбинирана терапия:

В Таблица 5 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания, основаващи се на данни за безопасност от над 3000 пациенти. НЛР са включени в съответната група по честота (много чести или чести) според най-високата честота, наблюдавана в някое от големите клинични изпитвания, и са добавени само когато са наблюдавани **в допълнение към тези**, отбелязани при монотерапия с капецитабин или са наблюдавани с **по-висока честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. Таблица 4). Нечестите НЛР, съобщени при комбинирана терапия с капецитабин, съответстват на НЛР, съобщени при монотерапия с капецитабин или при монотерапия с лекарствения продукт от комбинацията (по литературни данни и/или от съответната Кратка характеристика на продукта).

Някои от НЛР са реакции, наблюдавани често при лекарствения продукт от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия при доцетаксел или оксалиплатин, хипертония, наблюдавана при бевацизумаб). Не може обаче да се изключи обостряне при терапия с капецитабин.

Таблица 5 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, докладвани при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация, **в допълнение към тези**, наблюдавани при монотерапия с капецитабин, или наблюдавани с **по-голяма честота** в сравнение с монотерапията с капецитабин

Телесна система	Много чести	Чести
	<i>Всички степени</i>	<i>Всички степени</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпес зостер, Инфекция на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекция на горните дихателни пътища, Ринит, Грип, ⁺ Инфекция, Херпес на устата
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	⁺ Неутропения, ⁺ Левкопения, ⁺ Анемия, Неутропенична треска, Тромбоцитопения	Потискане на костния мозък, ⁺ Фебрилна неутропения
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Намален апетит	Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагниемия, Хипокалциемия, Хипергликемия
<i>Психични нарушения</i>	-	Нарушение на съня, Тревожност
<i>Нарушения на нервната система</i>	Парестезия, Дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дизгеузия, Главоболие	Невротоксичност, Трemor, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипоестезия
<i>Нарушения на очите</i>	Засилено сълзотечение	Зрително нарушение, Сухота в очите, Болка в очите, Увреждане на зрението, Замъглено зрение
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	Шум в ушите, Понижение на слуха
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	Предсърдно мъждене, Миокардна исхемия/инфаркт

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>
<i>Съдови нарушения</i>	Оток на долните крайници, Хипертония, ⁺ Емболизъм и тромбоза	Зачервяване на лицето, Хипотония, Хипертонична криза, Горещи вълни, Флебит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Възпалено гърло, Дизестезия на фаринкса	Хълцане, Фаринголарингеална болка, Дисфония
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Запек, Диспепсия	Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дисфагия, Ректален кръвоизлив, Болка в долната част на корема, Дизестезия на устата, Парестезия на устата, Хипоестезия на устата, Абдоминален дискомфорт
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	-	Нарушение на чернодробната функция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Алоpecia, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризмус, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Пирексия, Слабост, ⁺ Летаргия, Температурна непоносимост	Възпаление на лигавиците, Болка в крайниците, Болка, Студени тръпки, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, ⁺ Фебрилитет, Реакция, свързана с инфузията, Реакция на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	-	Контузия

⁺ За всеки термин, честотата се основава на НЛР от всички степени. За термините, отбелязани с “+”, честотата се основава на НЛР степен 3-4. НЛР са включени според най-високата честота, наблюдавана по време на някое от големите комбинирани клинични изпитвания.

Постмаркетингов опит:

Следните допълнителни сериозни нежелани реакции са открити по време на постмаркетинговата експозиция:

Таблица 6: Обобщение на събитията, съобщени с капецитабин при постмаркетингови условия

Телесна система	Редки
<i>Нарушения на очите</i>	Стеноза на слъзния канал, нарушения на роговицата, кератит, точковиден кератит
<i>Сърдечни нарушения</i>	Камерно мъждене, удължаване на QT интервала, Torsade de pointes,

Телесна система	Редки
	Брадикардия, Вазоспазъм
Хепатобилиарни нарушения	Чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен лупус еритематодес

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром ръка-крак (СРК) (вж. точка 4.4):

За капецитабин в доза 1250 mg/m² два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 53 % до 60 % по време на клиничните изпитвания с капецитабин като монотерапия (обхващащи изпитвания като адювантна терапия при рак на дебелото черво, лечение на метастазирал колоректален карцином и лечение на рак на млечната жлеза). Честота от 63 % е наблюдавана в рамките на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1000 mg/m² два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици, е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 22 % до 30 % при комбинираната терапия с капецитабин.

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и рак на млечната жлеза), показва, че СРК (всички степени) възниква при 2066 (43 %) пациенти след медианно време от 239 дни [95 % CI 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани изпитвания следните ковариати са статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на СРК: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), намаляване на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg), увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици, увеличаване на продължителността на лечението по време на изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години), женски пол и добър статус по ECOG на изходно ниво (0 спрямо ≥1).

Диария (вж. точка 4.4):

Капецитабин може да индуцира диария, което е наблюдавано при до 50 % от пациентите.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания следните ковариати са статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на диария: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), увеличаване на продължителността на лечението по време на изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години) и женски пол. Следните ковариати са статистически значимо свързани с намален риск от развитие на диария: увеличаване на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg) и увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици.

Кардиотоксичност (вж. точка 4.4):

Освен НЛР, описани в Таблицы 4 и 5, следните НЛР с честота под 0,1 % са свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични изпитвания, включващи 949 пациенти (2 изпитвания фаза III и 5 клинични изпитвания фаза II при метастазирал колоректален карцином и метастазирал рак на млечната жлеза): кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт и камерни екстрасистоли.

Енцефалопатия:

Освен НЛР, описани в Таблицы 4 и 5, основаващи се на гореспоменатия сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични изпитвания, енцефалопатия също е свързана с употребата на капецитабин като монотерапия с честота под 0,1 %.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти ≥ 60 -годишна възраст, лекувани с капецитабин като монотерапия, и анализът при пациенти, лекувани с комбинирана терапия капецитабин плюс доцетаксел, показва повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти ≥ 60 -годишна възраст. При пациентите ≥ 60 години, лекувани с капецитабин плюс доцетаксел, се наблюдават също и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60 години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания увеличаването на възрастта (с увеличения от 10 години) е статистически значимо свързано с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

Пол

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания женският пол е статистически значимо свързан с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти с бъбречно увреждане на изходно ниво, лекувани с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином), показва повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (36 % при пациентите без бъбречно увреждане $n = 268$, срещу съответно 41 % при пациентите с леко увреждане $n = 257$ и 54 % при болните с умерено увреждане $n = 59$) (вж. точка 5.2). Пациентите с умерено увредена бъбречна функция показват повишена честота на случаи на намаляване на дозата (44 %) срещу 33 % и 32 % при пациенти без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане и повишена честота на случаи на ранно оттегляне от лечението (21 % оттегляне през първите два цикъла) срещу 5 % и 8 % при пациентите без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане.

4.9 Предозиране

Проявите на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене и кървене и потискане на костния мозък. Терапевтичното лечение на предозирането трябва да включва обичайните терапевтични и поддържащи медикаментозни интервенции, насочени към коригиране на наличните клинични прояви и предотвратяване на техните възможни усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатици (антиметаболити), АТС код: L01BC06

Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния агент 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира чрез няколко ензимни стъпала (вж. точка 5.2). Ензимът, който участва в крайното превръщане в 5-FU – тимидин фосфорилаза (ThyPase), е намерен в туморни тъкани, но и в нормалните тъкани, обикновено в по-ниски концентрации. При модели на човешки раков ксенотрансплантат капецитабин е показал синергичен ефект в комбинация с доцетаксел, което може да се свърже с възходяща регулация на тимидин фосфорилазата от доцетаксел.

Има данни, че метаболизмът на 5-FU в анаболния път блокира реакцията на метилиране на дезоксиуридиловата киселина до тимидилова киселина и по този начин повлиява синтеза на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК). Включването на 5-FU води също и до инхибиране на РНК и до синтез на белтъците. Тъй като ДНК и РНК са особено важни за клетъчното деление и растеж, ефектът на 5-FU може да води до създаване на тимидинов дефицит, който провокира небалансиран растеж и смърт на клетката. Ефектите на лишаването от ДНК и РНК са най-изразени в тези клетки, които пролиферират по-бързо и които метаболизират 5-FU с по-висока скорост.

Рак на дебелото черво и колоректален карцином

Монотерапия с капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадий III (C по Dukes) подкрепят употребата на капецитабин при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване ХАСТ; М66001). При това изпитване 1987 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 1-седмичен период на почивка, като тези 3-седмични цикли са продължили 24 седмици) или с 5-FU и левковорин (схема на лечение на клиниката Mayo: 20 mg/m^2 левковорин интравенозно, последван от 425 mg/m^2 интравенозно 5-FU болус i.v., в дни 1 до 5, през 28 дни в продължение на 24 седмици). Лечението с капецитабин е било поне еквивалентно на интравенозно 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест при популацията според протокола (коефициент на риск 0,92; 95% CI 0,80 – 1,06). В цялата рандомизирана популация тестовите за разлика между капецитабин и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост са показали рискови коефициенти от 0,88 (95 % CI 0,77 – 1,01; $p = 0,068$) и 0,86 (95 % CI 0,74 – 1,01; $p = 0,060$) съответно. Средното проследяване по време на анализа е било 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Cox анализ е доказано превъзходството на капецитабин в сравнение с болус 5-FU/LV. Следните фактори са били определени предварително в плана на статистическия анализ за включване в модела: възраст, време от операцията до рандомизирането, пол, изходни нива на СЕА, лимфни възли на изходно ниво и страна. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване (коефициент на риска 0,849; 95 % CI 0,739 - 0,976; $p = 0,0212$), както и на общата преживяемост (коефициент на риск 0,828; 95 % CI 0,705 - 0,971; $p = 0,0203$).

Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (Dukes' C) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично изпитване NO16968). В това клинично изпитване, 944 пациенти са рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатина (130 mg/m^2 интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 болни са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за DFS при ИТТ популацията е доказано, че XELOX е значимо по-добра схема на лечение от 5FU/LV (HR = 0,80; 95 % CI = [0,69; 0,93]; $p = 0,0045$). Честотата на DFS за 3 години е 71 % при XELOX срещу 67 % при 5-FU/LV. Анализът на второстепенната крайна точка RFS подкрепя тези резултати с HR от 0,78 (95 % CI = [0,67; 0,92]; $p = 0,0024$) при XELOX срещу 5-FU/LV. XELOX показва тенденция към по-добра OS с HR от 0,87 (95 % CI = [0,72; 1,05]; $p = 0,1486$), което се изразява в 13 % намаляване на риска от смърт. Честотата на OS за 5 години е 78 % при XELOX срещу 74 % при 5-FU/LV. Данните от ефикасността се основават на медианно време на наблюдение от 59 месеца за OS и 57 за DFS. Честотата на оттегляне от клиничното изпитване поради нежелани събития е по-висока в групата с комбинирана терапия XELOX (21 %) в сравнение с групата с монотерапия с 5-FU/LV (9 %) при ИТТ популацията.

Монотерапия с капецитабин при метастазирал колоректален карцином

Данните от две многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза III с идентичен дизайн (SO14695; SO14796) подкрепят прилагането на капецитабин като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. При тези клинични изпитвания са били рандомизирани 603 пациенти за лечение с капецитабин (1250 mg/m² два пъти дневно за две седмици, последвани от едноседмична почивка, прилагани като триседмични цикли). Други 604 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU и левковорин (схема на лечение на Мауо: 20 mg/m² левковорин i.v., последван от 425 mg/m² 5-FU болус i.v., в дни 1 до 5, през 28 дни). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 25,7 % (за капецитабин) срещу 16,7 % (схема на лечение на Мауо); p < 0,0002. Средното време до прогресиране е било 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на лечение на Мауо). Средната преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) срещу 391 дни (схема на лечение на Мауо). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин при колоректален карцином в сравнение с комбинирани схеми на лечение от първа линия.

Комбинирана терапия при лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином (МКРК)

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16966) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатина или в комбинация с оксалиплатина и бевацизумаб за лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. Изпитването се състои от две части: начална част с 2 рамена, в която 634 пациенти са рандомизирани в две групи с различно лечение, включващо XELOX или FOLFOX-4, и последваща 2x2 факторна част, при която 1401 пациенти са рандомизирани в четири групи с различно лечение, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Вижте в таблица 7 схемите на лечение.

Таблица 7 Схеми на лечение при изпитване NO16966 (МКРК)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатина	85 mg/m ² i.v. 2 ч.	Оксалиплатина на ден 1-ви, през 2 седмици
	Левковорин 5-флуороурацил	200 mg/m ² i.v. 2 ч. 400 mg/m ² i.v. болус, последвано от 600 mg/m ² i.v. 22 ч.	Левковорин в дни 1-ви и 2-ри, през 2 седмици 5-флуороурацил i.v. болус/инфузия, всеки на ден 1-ви и 2-ри, през 2 седмици
	Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди FOLFOX-4, през 2 седмици
XELOX или XELOX+ бевацизумаб	Оксалиплатина	130 mg/m ² i.v. 2 ч.	Оксалиплатина на ден 1-ви, през 3 седмици
	капецитабин	1000 mg/m ² перорално два пъти дневно	капецитабин перорално два пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди XELOX, през 3 седмици
5-флуороурацил: i.v. болусна инжекция веднага след левковорин			

При общото сравнение е доказана не по-малка ефективност в рамената с XELOX в сравнение с рамената с FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване, и при intent-to-treat популацията (вж. Таблица 8). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица 8). В изследователския анализ предварително е заложено сравнение между XELOX плюс бевацизумаб срещу FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. При сравняването на лекуваната подгрупа XELOX плюс бевацизумаб има ефект,

подобен на ефекта на FOLFOX-4 плюс бевацизумаб по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 1,01; 97,5 % CI 0,84 - 1,22). Медианният период на проследяване към времето на първичните анализи в intent-to-treat популацията е 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в Таблица 8. Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (ПБП) с лечение, обаче, не потвърждава резултатите от общия анализ на ПБП и общата преживяемост (ОП): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е 1,24 с 97,5 % CI 1,07 - 1,44. Въпреки че анализите на чувствителността показват, че разликите в схемите на лечение и времето на оценка на тумора влияят върху анализа на ПБП с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

Таблица 8 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16966

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риск (97,5% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
	241		1,05 (0,94;
EPP	244	259	1,18)
ITT		259	1,04 (0,93;
			1,16)
Показател: Обща преживяемост			
	577	549	0,97 (0,84;
EPP		549	1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83;
			1,12)
ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 1 ГОДИНА			
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риска (97,5% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
	242		1,02 (0,92;
EPP	244	259	1,14)
ITT		259	1,01 (0,91;
			1,12)
Показател: Обща преживяемост			
	600	594	1,00 (0,88;
EPP		594	1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88;
			1,12)

*EPP= популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване в клиничното изпитване; **ITT= intent-to-treat популация

Данните от едно рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (CAIRO) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 1000 mg/m² в продължение на 2 седмици през 3 седмици в комбинация с иринотекан като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 820 пациенти са били рандомизирани да получават последователно лечение (n = 410) или комбинирано лечение (n = 410). Последователното лечение се състои от първа линия на лечение с капецитабин (1250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), втора линия с иринотекан (350 mg/m² на ден 1-ви) и трета линия с комбинация с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) и оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1-ви). Комбинираното лечение се състои от първа

линия на лечение с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), комбинирано с иринотекан (250 mg/m² на ден 1-ви) (XELIRI), и втора линия с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) плюс оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1-ви). Всички цикли на лечение са прилагани през интервал от 3 седмици. При първата линия на лечение медианната преживяемост без прогресиране на заболяването в популацията с „намерение за лечение“ е 5,8 месеца (95 % CI 5,1 - 6,2 месеца) при монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95 % CI 7,0 - 8,3 месеца; p = 0,0002) при XELIRI.

Данните от междинния анализ на едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза II (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 800 mg/m² в продължение на 2 седмици от всеки 3-седмичен период в комбинация с иринотекан и бевацизумаб като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 115 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин в комбинация с иринотекан (XELIRI) и бевацизумаб: капецитабин (800 mg/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), иринотекан (200 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30 до 90-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период); общо 118 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин, комбинирано с оксалиплатина плюс бевацизумаб: капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), оксалиплатина (130 mg/m² под формата на 2-часова инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30 до 90-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период). Преживяемостта без прогресиране на заболяването след 6 месеца в intent-to-treat популацията е 80 % (XELIRI плюс бевацизумаб) спрямо 74 % (XELOX плюс бевацизумаб). Общият дял на пациентите с отговор (пълен отговор плюс частичен отговор) е 45 % (XELOX плюс бевацизумаб) спрямо 47 % (XELIRI плюс бевацизумаб).

Комбинирана терапия при лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16967) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатина за лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които преди това са лекувани с иринотекан в комбинация със схема за приложение на флуоропиримидин като лечение от първа линия, са рандомизирани за лечение с XELOX или FOLFOX-4. За схемата на дозиране на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) направете справка в Таблица 7. Доказано е, че XELOX има не по-малка ефективност от FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията според протокола и в intent-to-treat популацията (вж. Таблица 9). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица 9). Медианното проследяване към времето на първичните анализи в intent-to-treat популацията е била 2,1 години; данните от анализите след още 6 месеца на проследяване също са включени в Таблица 9.

Таблица 9 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16967

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ИТТ**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ИТТ**: N=314)	
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риск (95% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ИТТ	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Показател: Обща преживяемост			

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ИТТ**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ИТТ**: N=314)	
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ИТТ	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 6 МЕСЕЦА			
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риска (95% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ИТТ	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Показател: Обща преживяемост			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ИТТ	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP= популация според протокола; **ИТТ= intent-to-treat популация

Авансирал карцином на стомаха:

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (M17032). В това изпитване 160 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 7-дневен период на почивка) и цисплатина (80 mg/m² под формата на 2-часова инфузия през 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU (800 mg/m² дневно, продължителна инфузия в дни 1-ви до 5-ти през 3 седмици) и цисплатина (80 mg/m² под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатина са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатина по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95 % CI 0,63 – 1,04). Средната преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатина). Рисковият коефициент на продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е подобен на рисковия коефициент на преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95 % CI 0,64 – 1,13). Средната продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатина).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово проучване фаза III, сравняващо лечението с капецитабин с 5-FU и оксалиплатина с цисплатина при пациенти с авансирал карцином на стомаха, подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (REAL-2). В това изпитване, 1002 пациенти са рандомизирани при 2x2 факторен дизайн за лечение в едно от следните 4 рамена:

- ECF: епирубицин (50 mg/m² като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатина (60 mg/m² под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и 5-FU (200 mg/m² дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- ECX: епирубицин (50 mg/m² като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатина (60 mg/m² под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и капецитабин (625 mg/m² два пъти дневно, непрекъснато).

- EOF: епирубицин (50 mg/m^2 като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатина (130 mg/m^2 , приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и 5-FU (200 mg/m^2 дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- EOX: епирубицин (50 mg/m^2 като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатина (130 mg/m^2 , приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и капецитабин (625 mg/m^2 два пъти дневно, непрекъснато).

Анализите на първичната ефикасност в популацията според протокола показва не по-малка обща преживяемост при схеми на лечение, основаващи се на капецитабин спрямо схеми на лечение, основаващи се на 5-FU (коефициент на риск 0,86; 95 % CI 0,8 - 0,99), и при схеми на лечение, основаващи се на оксалиплатина спрямо схемите на лечение, основаващи се на цисплатина (коефициент на риск 0,92; 95 % CI 0,80 - 1,1). Средната обща преживяемост е била 10,9 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабин и 9,6 месеца при схеми на базата на 5-FU. Средната обща преживяемост е била 10,0 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабина и 10,4 месеца при схеми на лечение на базата на оксалиплатина.

Капецитабин е прилаган също и в комбинация с оксалиплатина за лечение на авансирал карцином на стомаха. Изследванията с монотерапия с капецитабин показват, че капецитабин е активен при авансирал карцином на стомаха.

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и авансирал карцином на стомаха: мета-анализ

Един мета-анализ на шест клинични изпитвания (клинични изпитвания SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) подкрепя замяната с капецитабин на моно- и комбинирано лечение с 5-FU при карцином на стомашно-чревния тракт. Обобщеният анализ включва 3 097 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 3074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Медианното време на обща преживяемост е 703 дни (95 % CI: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95 % CI: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Рисковият коефициент за обща преживяемост е 0,94 (95 % CI: 0,89; 1,00, $p = 0,0489$), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са по-добри от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.

Рак на млечната жлеза:

Комбинирана терапия с капецитабин и доцетаксел при локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия, включваща антрациклини. В това изпитване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно за две седмици, последвано от едноседмичен период на почивка, и доцетаксел 75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно (100 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p = 0,0126$). Средната преживяемост е била 442 дни (капецитабин + доцетаксел) срещу 352 дни (доцетаксел самостоятелно). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 41,6 % (капецитабин + доцетаксел) срещу 29,7 % (доцетаксел самостоятелно); $p = 0,0058$. Времето до прогресиране на заболяването е било по-дълго в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p < 0,0001$). Средното време до прогресиране е било 186 дни за (капецитабин + доцетаксел) срещу 128 дни (доцетаксел самостоятелно).

Монотерапия с капецитабин след неуспех на лечение с таксани и съдържаща антрациклини химиотерапия, и на пациенти, при които терапията с антрациклини не е показана

Данните от две многоцентрови клинични изпитвания фаза II подкрепят използването на монотерапия с капецитабин при лечение на пациенти след неуспех на схеми на лечение с таксани и съдържаща антрациклини химиотерапия, или при пациенти, при които продължаването на лечението с антрациклини не е показано. В тези изпитвания общо 236 пациенти са били лекувани с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на две седмици, последвани от едноседмичен период на почивка). Общата степен на обективния отговор (по преценка на изследователя) е била 20 % (за първото изпитване) и 25 % (за второто изпитване). Средното време до прогресиране е било 93 дни и 98 дни. Средната преживяемост е била 384 дни и 373 дни.

Всички показания:

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или с капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и рак на млечната жлеза), показва, че пациенти на капецитабин, които развият синдром ръка-крак (СРК), имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не развият СРК: медиана на общата преживяемост 1100 дни (95 % CI 1007; 1200) спрямо 691 дни (95 % CI 638; 745) с коефициент на риск 0,61 (95 % CI 0,56; 0,66).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за провеждане на проучвания с Capecitabine Accord във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на колон и ректум, стомашен аденокарцином и карцином на гърдата за всички възрасти на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за допълнителна информация за употреба в педиатрията)

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капецитабин е изследвана в диапазона на дози от $502 - 3514 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$. Параметрите на капецитабин, 5'-дезоксидезокси-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезоксидезокси-5-флуороуридин (5'-DFUR), определени на първия и на четирнадесетия ден, са били сходни. AUC на 5-FU е била с 30 %-35 % по-висока на ден 14. Намалението на дозата на капецитабин води до снижаване на системната експозиция на 5-FU, което е по-голямо от пропорционалното на съответната доза поради нелинейната фармакокинетика на активния метаболит.

Абсорбция

След перорално приложение капецитабин се резорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболити – 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемането заедно с храна намалява скоростта на резорбция на капецитабин, но това има незначителен ефект върху AUC за 5'-DFUR и на AUC за следващия метаболит 5-FU. При доза 1250 mg/m^2 , приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации (C_{max} в $\mu\text{g/ml}$) за капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL са били съответно 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 и 5,46. Времето до получаване на максималните плазмени концентрации (T_{max} в часове) е било 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34. Стойностите на AUC_{0-8} в $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ са били 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3.

Разпределение

Изследванията *in vitro* с човешка плазма са показали, че капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин, съответно в 54 %, 10 %, 62 % и 10 %.

Биотрансформация

Капецитабин се метаболизира най-напред от чернодробната карбоксилестераза до 5'-DFCR, който след това се превръща в 5'-DFUR от цитидин дезаминазата, локализирана предимно в черния дроб и в туморните тъкани. По-нататъшното каталитично активиране на 5'-DFUR се осъществява от тимидин фосфорилазата (ThyPase). Ензимите, които участват в каталитичното активиране, са открити в туморни тъкани, но и в нормални тъкани, макар и обикновено в по-

малки концентрации. Последователната ензимна биотрансформация на капецитабин до 5-FU води до получаване на по-високи концентрации в туморните тъкани. При колоректални тумори вероятно генерирането на 5-FU се осъществява в голямата си част в клетките на туморната строма. След перорално приложение на капецитабин при пациенти с колоректален карцином съотношението на концентрацията на 5-FU в колоректалните тумори към тези в съседните тъкани е било 3,2 (с диапазон от 0,9 до 8,0). Съотношението на концентрацията на 5-FU в тумора към тези в плазмата е било 21,4 (с диапазон от 3,9 до 59,9, n = 8), а съотношението между здравите тъкани и плазмата е било 8,9 (с диапазон от 3,0 до 25,8, n = 8). Активността на тимидин фосфорилазата е била измерена и е установено, че в първичен колоректален тумор е била 4 пъти по-висока от тази в съседните нормални тъкани. Според имунохистохимичните проучвания, тимидин фосфорилазата по всяка вероятност е локализирана в голямата си част в клетките на туморната строма.

След това, чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), 5-FU се катаболизира до значително по-слабо токсичния дихидро-5-флуороурацил (FUH₂). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицит на DPD може да доведе до повишена токсичност на капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.4).

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$ в часове) на капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е съответно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 и 3,23. Капецитабин и неговите метаболити се екскретират предимно чрез урината; в урината се намира 95,5 % от приложената доза на капецитабин. Екскрецията с фекалиите е минимална (2,6 %). Главният метаболит, който се екскретира чрез урината, е FBAL, представляващ 57 % от приложената доза. Около 3 % от приетата доза се екскретира чрез урината като непроменено лекарство.

Комбинирана терапия

Клинични изпитвания фаза I, оценяващи ефекта на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел и обратно, не са показали ефект на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел (C_{max} и AUC) и на доцетаксел или паклитаксел върху фармакокинетиката на 5'-DFUR.

Фармакокинетика при специални популации

Направен е популационен фармакокинетичен анализ след лечение на 505 пациенти с колоректален карцином с капецитабин в доза 1250 mg/m² два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, тоталният билирубин, серумният албумин, ASAT и ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

Пациенти с чернодробно увреждане поради чернодробни метастази: Според фармакокинетичния анализ при онкоболни с леко до умерено чернодробно увреждане поради чернодробни метастази, бионаличността на капецитабин и експозицията на 5-FU може да са увеличени в сравнение с пациентите без чернодробно увреждане. Няма фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане: Резултатите от фармакокинетичното проучване при онкоболни с умерено до тежко бъбречно увреждане не показват ефект на креатининовия клирънс върху фармакокинетиката на интактното лекарство и на 5-FU. Установено е, че креатининовият клирънс повлиява системната експозиция на 5'-DFUR (увеличение на AUC с 35 % при намаляване на креатининовия клирънс с 50 %) и на FBAL (114 % увеличение на AUC при намаление на креатининовия клирънс с 50 %). FBAL е метаболит без антипролиферативна активност.

Старческа възраст: Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който е включвал 234 пациенти (46 %) на възраст 65 години и по-възрастни, е показал, че възрастта не повлиява върху фармакокинетиката на 5²-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се увеличава с възрастта (20 % увеличение на възрастта води до 15 % нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбречните функции.

Етнически фактори: След перорално приложение на 825 mg/m² капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни японски пациенти (n = 18) са имали с около 36 % по-ниска C_{max} и с 24 % по-ниска AUC на капецитабин в сравнение с пациенти от бялата раса (n = 22). Японските пациенти са имали също около 25 % по-ниска C_{max} и 34 % по-ниска AUC на FBAL от белите пациенти. Клиничното значение на тези разлики е неизвестно. Не са наблюдавани значими разлики в експозицията на другите метаболити (5²-DFCR, 5²-DFUR и 5-FU).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични изследвания с многократно приложение на капецитабин с ежедневно перорално въвеждане на маймуни *супонolgus* и на мишки, е установено, че той оказва токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоеична системи, които са типични за флуоропиримидините. Тези токсични ефекти са били обратими. При капецитабин са наблюдавани прояви на кожна токсичност, характеризираща се с дегенеративни/регресивни изменения. Капецитабин не е токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни *супонolgus* след интравенозно въвеждане (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m² на ден).

Едно двегодишно изследване за карциногенност на мишки не е показало данни за карциногенен ефект на капецитабин.

При стандартните изследвания на фертилитета е наблюдавано нарушение на фертилитета на женски мишки, получаващи капецитабин; този ефект обаче е бил обратим след период без приемане на лекарството. Освен това, при едно 13-седмично изследване са били открити атрофични и дегенеративни промени в репродуктивните органи на мъжки мишки; тези ефекти обаче са били обратими след период без приемане на лекарството (вж. точка 4.6).

При ембриотоксични и тератологични изследвания на мишки е наблюдавано свързано с дозата увеличение на феталните резорбции и на тератогенността. При маймуни са били наблюдавани аборти и ембрионална смъртност при високи дози, но без данни за тератогенност.

Капецитабин няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за генна мутация V79/HPRT на китайски хамстер). Подобно на други нуклеозидни аналози (напр. 5-FU) обаче, капецитабин има кластогенен ефект върху човешки лимфоцити (*in vitro*) и показва положителна тенденция при микронуклеус-тест на костен мозък от мишки (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Безводна лактоза

Микрокристална целулоза (E460)

Кроскармелоза натрий

Хипромелоза

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза

Талк

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Алуминий/алуминиеви блистери

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение

PVC/PVdC/алуминиеви блистери

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий/алуминиеви или PVC /PVdC/алуминиеви блистери в опаковки от 30, 60 или 120 филмирани таблетки.

PVC/PVdC/Алуминий перфориран еднодозов блистер в опаковка с размери от 30 x 1, 60 x 1 или 120 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited

Sage house, 319, Pinner road

North Harrow

Middlesex HA1 4HF

Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/762/007-009

EU/1/12/762/010-012

EU/1/12/762/022-024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20/04/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Capecitabine Accord 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин (*capecitabine*)

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 25mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Capecitabine Accord 500 mg филмирани таблетки са светло оранжеви на цвят, с продълговата форма, двойно изпъкнали филмирани таблетки с дължина 15,9 mm и ширина 8,4 mm, с вдлъбнато релефно означение "500" от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Capecitabine Accord е показан за адювантно лечение на пациенти след хирургия на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dukes) (вж. точка 5.1).

Capecitabine Accord е показан за лечението на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).

Capecitabine Accord е показан за лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1). Capecitabine Accord в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) е показан за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклин. Capecitabine Accord е показан също и като монотерапия при лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на терапия с таксани и с химиотерапевтични схеми, съдържащи антрациклини, или при които не е показано продължаването на терапията с антрациклини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Capecitabine Accord трябва да се предписва само от квалифициран лекар, с опит в прилагането на антинеопластични лекарствени продукти. При всички пациенти се препоръчва внимателно проследяване по време на първия цикъл от лечението.

Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност. Изчисления на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начални дози на Capecitabine Accord от 1250 mg/m² и 1000 mg/m² са представени съответно в Таблици 1 и 2.

Дозировка

Препоръчвана дозировка (вж. точка 5.1):

Монотерапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на млечната жлеза

При монотерапия препоръчваната начална доза на капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или на локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза е 1250 mg/m^2 , приложена два пъти дневно (сутрин и вечер; равняваща се на 2500 mg/m^2 обща дневна доза), в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без приложение. Адювантното лечение при пациенти с рак на дебелото черво стадий III се препоръчва да продължи общо 6 месеца.

Комбинирана терапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и карцином на стомаха

При комбинирано лечение препоръчваната начална доза капецитабин трябва да се намали до $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$, приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни и последвана от 7-дневен период на почивка, или до 625 mg/m^2 два пъти дневно при прилагане без прекъсване (вж. точка 5.1). Включването на биологични лекарствени продукти в комбинирана схема на лечение не оказва влияние върху началната доза на капецитабин. Премедикация за поддържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане съгласно кратката характеристика на продукта на цисплатина трябва да се започне преди прилагането на цисплатина при пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатина. Препоръчва се премедикация с антиеметици съгласно Кратката характеристика на продукта на оксалиплатина при пациенти, получаващи комбинацията капецитабин плюс оксалиплатина. Препоръчва се адювантно лечение при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III в продължение на 6 месеца.

Рак на млечната жлеза

В комбинация с доцетаксел препоръчваната начална доза капецитабин при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза е 1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7-дневен период на почивка, едновременно със 75 mg/m^2 доцетаксел под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици. Преди прилагането на доцетаксел при пациентки, получаващи комбинацията капецитабин с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид, като дексаметазон, в съответствие с кратката характеристика на продукта на доцетаксел.

Изчисляване на дозата на Capecitabine Accord

Таблица 1 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1250 mg/m^2

	Ниво на доза от 1250 mg/m^2 (два пъти дневно)					
	Пълна доза 1250 mg/m^2	Брой на таблетките от 150 mg , 300 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)			Намалена доза (75 %) 950 mg/m^2	Намалена доза (50 %) 625 mg/m^2
Телесна повърхност (m^2)	Доза на прием (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
$\leq 1,26$	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800		1	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300		1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300

2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800		1	5	2150	1450

Таблица 2 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1000 mg/m²

	Ниво на доза от 1000 mg/m ² (два пъти дневно)					
	Пълна доза 1000 mg/m ²	Брой на таблетките от 150 mg, 300 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)			Намалена доза (75 %) 750 mg/m ²	Намалена доза (50 %) 500 mg/m ²
Телесна повърхност (m ²)	Доза на прием (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤ 1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 – 1,38	1300		1	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600		2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800		1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300		1	4	1750	1100

Адаптиране на дозата по време на лечението:

Общи положения

Токсичността, която се дължи на прилагането на капецитабин, може да се контролира чрез симптоматично лечение и/или модифициране на дозата (прекъсване на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да се увеличава по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да се превърнат в сериозни или животозастрашаващи, напр. алоpecia, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза, без да се намалява или прекъсва. Пациентите, лекувани с капецитабин, трябва да са информирани за необходимостта от незабавно прекъсване на лечението при поява на умерена или тежка токсичност. Дозите на капецитабин, които са пропуснати поради токсичност, не се заместват. Препоръчват се следните изменения на дозата поради токсичност:

Таблица 3 Схема на намаление на дозата на капецитабин (3-седмичен цикъл или непрекъснато лечение)

Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• <i>Степен 1</i>	Поддържа се дозата	Поддържа се дозата
• <i>Степен 2</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	100 %
Втора проява		75 %
Трета проява		50 %
Четвърта проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо

Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
•Степен 3		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	75 %
Втора проява		50 %
Трета проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо
•Степен 4		
Първа проява	Прекъсва се лечението изобщо <i>или</i> ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване на степен 0-1	50 %
Втора проява	Прекъсва се изобщо	Неприложимо

*Според Общите критерии за токсичност (версия 1) на Групата за клинични изпитвания към Националния онкологичен институт на Канада (NCIC CTG) или Общите критерии за терминология за нежелани събития (CTCAE) на Програмата за оценка на онкологичната терапия, Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.0. За синдрома “ръка-крак” и хипербилирубинемия, вижте точка 4.4.

Хематология:

Пациенти с изходен брой на неутрофилите < 1,5 x 10⁹/L и/или брой на тромбоцитите < 100 x 10⁹/L не трябва да се лекуват с капецитабин. Ако по време на терапевтичен цикъл непланирани лабораторни изследвания покажат понижаване на броя на неутрофилите под 1,0 x 10⁹/L или спадане на броя на тромбоцитите под 75 x 10⁹/L, лечението с капецитабин трябва да се прекъсне.

Изменение на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти:

Изменението на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се извършва в съответствие с Таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другото(ите) лекарствен(и) продукт(и).

В началото на цикъла на лечение, ако е показано отлагане на лечението с капецитабин или с другия(ите) лекарствен(и) продукт(и), то приложението на всички видове терапия трябва да се отложи, докато пациентът отговори на изискванията за подновяване на всички лекарствени продукти .

При поява на токсичност по време на цикъла на лечение, за която лекуващият лекар счита, че не се дължи на капецитабин, лечението с капецитабин трябва да продължи и да се коригира дозата на другия лекарствен продукт според подходящата информация за предписване.

Ако другият(ите) лекарствен(и) продукт(и) трябва да се преустанови(ят) окончателно, лечението с капецитабин може да се поднови, когато са изпълнени изискванията за подновяване на капецитабин.

Тази препоръка е приложима за всички показания и за всички специални популации пациенти.

Изменение на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти:

Изменение на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти трябва да се извършва в съответствие с Таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другия(ите) лекарствен(и) продукт(и)..

Адаптиране на дозата при специални популации:

Чернодробно увреждане

Наличните данни за безопасност и ефективност при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да се препоръча адаптиране на дозата. Няма информация за приложение при чернодробно увреждане, обусловено от цирроза или хепатит.

Бъбречно увреждане

Приложението на капецитабин е противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс под 30 ml/min (по Cockcroft и Gault)). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 30–50 ml/min) е увеличена спрямо общата популация. При пациентите с умерено изходно бъбречно увреждане се препоръчва намаляване на дозата до 75 % при начална доза от 1250 mg/m². При пациенти с умерено изходно бъбречно увреждане не се налага намаление на дозата при начална доза от 1000 mg/m². При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 51-80 ml/min) не се препоръчва адаптиране на началната доза. Препоръчва се внимателно наблюдение и незабавно прекъсване на терапията, ако по време на лечението пациентът развие нежелано събитие степен 2, 3 или 4, а адаптирането на последващата доза е показано в Таблица 3 по-горе. Ако по време на лечението изчисленият креатининов клирънс спадне до стойност под 30 ml/min, Capecitabine Accord трябва да се преустанови. Тези препоръки за коригиране на дозата при бъбречно увреждане се отнасят както за монотерапията, така и за комбинираното приложение (вж. също и точка “Пациенти в старческа възраст” по-долу).

Пациенти в старческа възраст

При монотерапия с капецитабин не се налага адаптиране на началната доза. Свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 обаче са били по-чести при пациенти на възраст ≥60 години в сравнение с по-млади пациенти.

Когато капецитабин е прилаган в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) са получили повече нежелани лекарствени реакции степен 3 и степен 4, включително такива, водещи до преустановяване на лечението, в сравнение с по-млади пациенти. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти на възраст ≥60 години.

- *При комбиниране с доцетаксел:* е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 или 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции при пациенти на възраст 60 години или по-възрастни (вж. точка 5.1). При пациенти на възраст 60 години или по-възрастни, се препоръчва намаление на началната доза на капецитабин до 75 % (950 mg/m² два пъти дневно). Ако не се наблюдава токсичност при пациенти на възраст ≥60 години, лекувани с намалена начална доза на капецитабин в комбинация с доцетаксел, дозата на капецитабин може внимателно да се увеличи до 1250 mg/m² два пъти дневно.
- *При комбиниране с иринотекан:* при пациенти на възраст 65 години или повече, се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин до 800 mg/m² два пъти дневно.

Педиатрична популация:

Няма съответно приложение на капецитабин в педиатричната популация при показанията за рак на дебелото черво, колоректален карцином, рак на стомаха и рак на гърдата.

Начин на приложение

Capecitabine Accord филмирани таблетки трябва да се поглъщат с вода в рамките на 30 минути след хранене.

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции към терапия с флуоропиримидини.
- Свръхчувствителност към капецитабин или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или флуороурацил.
- При пациенти с известна недостатъчност на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4).
- По време на бременност и кърмене.
- При пациенти с тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения.
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане.
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min).
- Лечение със соривудин или неговите химически сродни аналози, какъвто е бривудин (вж. точка 4.5).
- Ако има противопоказания към някое от лекарствените продукти в комбинираната схема на лечение, този лекарствен продукт не трябва да се използва.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Доза-ограничаващите токсични прояви включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдрома “ръка-крак” (“ръка-крак” кожна реакция, палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не изискват трайно прекратяване на терапията, въпреки че може да се наложи прекъсване или намаляване на дозите.

Диария: Пациентите с тежка диария трябва да се наблюдават внимателно и да се приложат течности или електролитно заместване, ако те се дехидратират. Може да се приложи стандартно антидиарично лечение (напр. лоперамид). Диария степен 2 според NCIC CTC се определя като учестена дефекация до 4 – 6 изхождания на ден или нощни дефекации, а диария степен 3 – като увеличение на дефекациите до 7 – 9 пъти на ден или инконтиненция и малабсорбция. Диария степен 4 представлява увеличение на дефекациите ≥ 10 на ден или диария с ясна кръв или необходимост от парентерално поддържане. При необходимост, трябва да се приложи понижение на дозата (вж. точка 4.2).

Дехидратация: Дехидратацията трябва да се предотврати или да се коригира в началото. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане или диария може бързо да се дехидратират. При настъпване на дехидратация степен 2 (или по-висока) лечението с капецитабин трябва незабавно да се прекъсне и дехидратацията да се коригира. Лечението не трябва да се възобновява докато пациентът не се рехидратира и докато не се коригират или контролират всички отключващи причини. При необходимост, трябва да се коригира прилаганата доза в зависимост от отключващото нежелано събитие (вж. точка 4.2).

Синдром “ръка-крак” (известен също и като кожна реакция “ръка-крак” или палмарно-плантарна еритродизестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия). Синдромът “ръка-крак” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или еритема на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които не нарушават нормалната дейност на пациента. При степен 2 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава болезнена еритема и подуване на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които нарушават ежедневната активност на пациента. При степен 3 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава влажна десквамация, улцерация, образуване на мехури и силна болка в ръцете и/или краката и/или изразен дискомфорт, които не позволяват на пациента да работи или да осъществява ежедневната си активност. Ако се появи синдром “ръка-крак” от степен 2 или 3, трябва да се прекъсне приложението на Capecitabine Accord, докато събитието не изчезне или не намалее интензитетът му до степен 1. След степен 3 на синдрома “ръка-крак” трябва да се намалят следващите дози на Capecitabine Accord. Когато капецитабин и цисплатина се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин B6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефективността на цисплатината.

Кардиотоксичност: Кардиотоксичността се свързва с флуоропиримидиновата терапия, като включва миокарден инфаркт, ангина, нарушения на сърдечния ритъм, кардиогенен шок, внезапна смърт и електрокардиографски промени (включително много редки случаи на удължаване на QT интервала). Тези нежелани реакции може да са по-чести при пациенти с минала анамнеза за исхемична болест на сърцето. При пациенти, получаващи капецитабин, се съобщава за сърдечни аритмии (включително камерно мъждене, torsade de pointes и брадикардия), ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и кардиомиопатия. Налага се голяма предпазливост при пациенти с анамнеза за изразено сърдечно заболяване, аритмии и ангина пекторис (вж. точка 4.8).

Хипо- или хиперкалциемия: При лечение с капецитабин е имало съобщения за хипо- или хиперкалциемия. Изисква се предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

Заболяване на централната или периферна нервна система: Изисква се предпазливост при пациенти със заболяване на централната или периферна нервна система, напр. мозъчни метастази или невропатия (вж. точка 4.8).

Захарен диабет или електролитни нарушения: Изисква се предпазливост при пациенти със захарен диабет или електролитни нарушения, тъй като те може да се влошат по време на лечение с капецитабин.

Антикоагуланти, кумаринови производни: При едно изследване на лекарствените взаимодействия с прилагане на единични дози варфарин е наблюдавано значително повишение на средната AUC (+57 %) на S-варфарин. Тези резултати предполагат взаимодействие, вероятно дължащо се на инхибиране на изоензимната система цитохром P450 2C9 от капецитабин. При пациентите, получаващи едновременно капецитабин и лечение с перорален антикоагулант, производно на кумарина, трябва да се проследява стриктно отговорът на антикоагуланта (INR или протромбиновото време) и дозата на антикоагуланта да се коригира съответно (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане: Поради липсата на данни по отношение на безопасността и ефективността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на капецитабин трябва внимателно да се проследява при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приемането на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина $> 3,0 \times \text{ULN}$ или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) $> 2,5 \times \text{ULN}$. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови, когато билирубинът се намали до $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ или чернодробните аминотрансферази се намалят до $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Бъбречно увреждане: Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 се увеличава при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) в сравнение с общата популация (вж. точка 4.2 и 4.3).

Дефицит на DPD: Рядко, неочакваната тежка токсичност (напр. стоматит, диария, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-FU, се дължи на дефицит на активността на DPD. Следователно, не може да се изключи връзка между намалените нива на DPD и увеличените, потенциално фатални токсични ефекти на 5-FU. Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да се появят животозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозиране (вж. точка 4.9). В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно до отзвучаване на наблюдаваната токсичност. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

Очни усложнения: пациентите трябва да се проследяват внимателно за очни нарушения като кератит и нарушения на роговицата, особено ако имат предишна анамнеза за очни нарушения. Очните нарушения трябва да се лекуват по подходящия начин.

Тъй като този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество безводна лактоза, той не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Взаимодействия с други лекарствени продукти:

Субстрати на цитохром P-450 2C9: Освен с варфарин, не са провеждани официални проучвания за взаимодействията „лекарство-лекарство” между капецитабин и други субстрати на CYP 2C9. Трябва да се внимава, когато капецитабин се прилага едновременно със субстрати на 2C9 (напр. фенитоин). Вижте също взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина по-долу, и точка 4.4.

Антикоагуланти, производни на кумарина: изменения в показателите за кръвосъсирване и/или кръвене се съобщават при пациенти, приемащи капецитабин едновременно с антикоагуланти, производни на кумарина, като варфарин и фенпрокумон. Тези реакции настъпват през първите няколко дни до няколко месеца от началото на терапията с капецитабин, а в няколко случая – през първия месец след спиране на капецитабин. В едно клинично изследване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин, лечението с капецитабин е увеличило AUC на S-варфарин с 57 %, като стойностите на INR са се увеличили с 91 %. Тъй като метаболизма на R-варфарин не е бил засегнат, тези резултати показват, че капецитабин оказва низходяща регулация върху изоензим 2C9, но няма ефект върху изоензими 1A2 и 3A4. Пациентите, които приемат антикоагуланти, производни на кумарина, едновременно с капецитабин, трябва да се наблюдават редовно за изменения в показателите за кръвосъсирване (PT или INR) и дозата на антикоагуланта трябва да се коригира съответно.

Фенитоин: има съобщения за единични случаи на повишени плазмени концентрации на фенитоин, водещи до симптоми на интоксикация, при едновременно прилагане на капецитабин с фенитоин. Пациенти, приемащи фенитоин едновременно с капецитабин, трябва да бъдат проследявани редовно за повишени плазмени концентрации на фенитоин.

Фолинова киселина: изследване върху комбинираното прилагане на капецитабин с фолинова киселина е показало, че фолиновата киселина няма изразен ефект върху фармакокинетиката на капецитабин и неговите метаболити. Фолиновата киселина обаче има ефект върху фармакодинамиката на капецитабин и токсичността му може да се засили от фолиновата киселина: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин, приложена самостоятелно интермитентно, е 3000 mg/m² на ден и само 2000 mg/m² на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно).

Соривудин и негови аналози: описано е клинично значимо взаимодействие “лекарство-лекарство” между соривудин и 5-FU, което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от соривудин.

Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално фатално. Поради това капецитабин не трябва да се прилага едновременно със соривудин или с негови химически сродни аналози като бривудин (вж. точка 4.3). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечението със соривудин или химически сродните му аналози като бривудин, и началото на лечението с капецитабин.

Антиациди: изследван е ефектът на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид, върху фармакокинетиката на капецитабин. Установено е слабо увеличение на плазмените концентрации на капецитабин и на един метаболит (5'-DFCR); не имало ефект върху трите главни метаболита (5'-DFUR, 5-FU и FBAL).

Алопуринол: наблюдавани са взаимодействия между алопуринол и 5-FU, с възможно намаление на ефективността на 5-FU. Едновременното прилагане на алопуринол и капецитабин трябва да се избягва.

Интерферон алфа: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин е 2000 mg/m² на ден, когато се комбинира с интерферон алфа-2а (3 MIU/m² дневно) в сравнение с 3000 mg/m² на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

Лъчетерапия: MTD на капецитабин, приложен самостоятелно по интермитентна схема, е 3000 mg/m² на ден, докато при комбиниране с лъчетерапия при рак на дебелото черво MTD на капецитабин е 2000 mg/m² на ден, като се използва или непрекъснатата схема или облъчване всеки ден от понеделник до петък при 6-седмичен курс на лъчетерапия.

Оксалиплатина: не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на капецитабин или неговите метаболити, свободна платина или обща платина, когато капецитабин е прилаган в комбинация с оксалиплатина или в комбинация с оксалиплатина и бевацизумаб.

Бевацизумаб: не е наблюдаван клинически значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетичните показатели на капецитабин или неговите метаболити при наличие на оксалиплатина.

Взаимодействие с храна: при всички клинични изпитвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега данни за безопасността и ефективността се основават на прилагане с храна, се препоръчва капецитабин да се приема с храна. Прилагането с храна намалява скоростта на резорбция на капецитабин (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато провеждат лечение с капецитабин. Ако пациентката забременее, докато приема капецитабин, потенциалният риск за фетуса трябва да ѝ бъде разяснен. По време на лечението трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

Бременност

Няма клинични изпитвания на капецитабин при бременни жени; може обаче да се предположи, че е възможно капецитабин да увреди фетуса, ако се приложи при бременни. При проучвания на репродуктивната токсичност при животни прилагането на капецитабин е причинило ембрионална смъртност и тератогенност. Тези данни са очаквани ефекти на флуоропиримидиновите производни. Капецитабин е противопоказан по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали капецитабин се екскретира в кърмата при човека. При кърмещи мишки са установени значителни количества капецитабин и негови метаболити в млякото. Кърменето трябва да се прекрати по време на приемане на капецитабин.

Фертилитет

Няма достатъчно данни за ефекта на капецитабин върху фертилитета. Основните проучвания на капецитабин включват жени с детероден потенциал и мъже, само ако са се съгласили да използват ефективен метод срещу забременяване, както за продължителността на проучването, така и за оправдан последващ период след това.

При проучванията с животни ефектите върху фертилитета са били наблюдавани (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Капецитабин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Капецитабин може да предизвика замаяване, умора и гадене.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3 000 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия за множество показания. Профилите на безопасност на капецитабин като монотерапия при популации с метастазирал рак на млечната жлеза, метастазирал колоректален карцином и като адювантна терапия при карцином на дебелото черво са сравними. Вижте точка 5.1 за подробности от основните клинични изпитвания, включително дизайна на изпитванията и основните резултати по отношение на ефикасността.

Най-често съобщаваните и/или клинично значими, свързани с лечението нежелани лекарствени реакции (НЛР), са стомашно-чревни нарушения (особено диария, гадене, повръщане, коремна болка, стоматит), синдром ръка-крак (палмарно-плантарна еритродисестезия), умора, астения, анорексия, кардиотоксичност, засилване на бъбречната дисфункция при пациенти с предшестваща компрометирана бъбречна функция и тромбоза/емболизъм.

Таблично резюме на нежеланите реакции

НЛР, за които изследователят счита, че са възможно, вероятно или далечно свързани с прилагането на капецитабин, са изброени в Таблица 4 за капецитабин като монотерапия и в Таблица 5 за капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Следните названия са използвани за степенуване на НЛР по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честота, НЛР се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Монотерапия с капецитабин:

В Таблица 4 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин като монотерапия, които се основават на сборен анализ на данните за безопасност от три големи изпитвания, включващи над 1900 пациенти (изпитвания M66001, SO14695 и SO14796). НЛР са включени в съответната група по честота в зависимост от общата честота от сборния анализ.

Таблица 4 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с капецитабин

Телесна система	Много чести	Чести	Нечести
	<i>Всички степени</i>	<i>Всички степени</i>	<i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпесвирусна инфекция, Назофарингит, Инфекция на долните дихателни пътища	Сепсис, Инфекция на пикочните пътища, Целулит, Тонзилит, Фарингит, Орална кандидоза, Грип, Гастроентерит, Гъбична инфекция, Инфекция, Зъбен абсцес
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени</i>	-	-	Липом
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	-	Неутропения, Анемия	Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Повишение на Международното Нормализирано Съотношение (INR)/удължаване на протромбиновото време
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Анорексия	Дехидратация, Намалено тегло	Диабет, Хипокалиемия, Нарушения на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия
<i>Психични нарушения</i>	-	Безсъние, Депресия	Състояние на объркване, Пристъпи на паника, Потиснато настроение, Намаление на либидото
<i>Нарушения на нервната система</i>	-	Главоболие, Летаргия, Замайване, Парестезия, Дизгеузия	Афазия, Увреждане на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения в равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Нарушения на очите</i>	-	Засилено сълзотечение, Конюнктивит, Очно дразнене	Намалена зрителна острота, Диплопия
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	-	Вертиго, Болка в ушите
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	-	Нестабилна ангина, Ангина пекторис, Миокардна исхемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Сърцебиене
<i>Съдови нарушения</i>	-	Тромбофлебит	Тромбоза на дълбоките вени, Хипертония, Петехии, Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробен емболизъм, Пневмоторакс, Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария, Повръщане, Гадене, Стоматит, Коремна болка	Стомашно-чревен кръвоизлив, Запек, Болка в горните отдели на корема, Диспепсия, Метеоризъм, Сухота в устата	Чревна обструкция, Асцит, Ентерит, Гастрит, Дисфагия, Болка в долните отдели на корема, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв във фекалиите
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	-	Хипербилирубинемия, Отклонения в чернодробните функционални тестове	Жълтеница

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Обрив, Алопеция, Еритема, Суха кожа, Сърбеж, Хиперпигментация на кожата, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит, Нарушение на пигментацията, Нарушения на ноктите	Мехури, Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на фоточувствителност, Палмарна еритема, Подуване на лицето, Пурпура, “Radiation recall” синдром (късни токсични прояви, свързани с облъчването)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	-	Болка в крайниците, Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите, Болка на лицето, Мускулно-скелетна скованост, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и никочните пътища</i>	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урината, Хематурия, Никтурия, Повишение на креатинина в кръвта
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	-	-	Вагинален кръвоизлив
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора, Астения	Пирексия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите	Оток, Студени тръпки, Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура

Капецитабин при комбинирана терапия:

В Таблица 5 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания, основаващи се на данни за безопасност от над 3000 пациенти. НЛР са включени в съответната група по честота (много чести или чести) според най-високата честота, наблюдавана в някое от големите клинични изпитвания, и са добавени само когато са наблюдавани **в допълнение към тези**, отбелязани при монотерапия с капецитабин или са наблюдавани с **по-висока честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. Таблица 4). Нечестите НЛР, съобщени при комбинирана терапия с капецитабин, съответстват на НЛР, съобщени при монотерпия с капецитабин или при монотерапия със средството от комбинацията (по литературни данни и/или от съответната Кратка характеристика на продукта).

Някои от НЛР са реакции, наблюдавани често при лекарствен продукт от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия при доцетаксел или оксалиплатин, хипертония, наблюдавана при бевацизумаб). Не може обаче да се изключи обостряне при терапия с капецитабин.

Таблица 5 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, докладвани при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация, в допълнение към тези, наблюдавани при монотерапия с капецитабин, или наблюдавани с по-голяма честота в сравнение с монотерапията с капецитабин

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпес зостер, Инфекция на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекция на горните дихателни пътища, Ринит, Грип, ⁺ Инфекция, Херпес на устата
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	⁺ Неутропения, ⁺ Левкопения, ⁺ Анемия, Неутропенична треска, Тромбоцитопения	Потискане на костния мозък, ⁺ Фебрилна неутропения
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Намален апетит	Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагниемия, Хипокалциемия, Хипергликемия
<i>Психични нарушения</i>	-	Нарушение на съня, Тревожност
<i>Нарушения на нервната система</i>	Парестезия, Дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дизгеузия, Главоболие	Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипоестезия
<i>Нарушения на очите</i>	Засилено сълзотечение	Зрително нарушение, Сухота в очите, Болка в очите, Увреждане на зрението, Замъглено зрение
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	Шум в ушите, Понижение на слуха
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	Предсърдно мъждене, Миокардна исхемия/инфаркт
<i>Съдови нарушения</i>	Оток на долните крайници, Хипертония, ⁺ Емболизъм и тромбоза	Зачервяване на лицето, Хипотония, Хипертонична криза, Горещи вълни, Флебит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Възпалено гърло, Дизестезия на фаринкса	Хълцане, Фаринголарингеална болка, Дисфония

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Запек, Диспепсия	Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дисфагия, Ректален кръвоизлив, Болка в долната част на корема, Дизестезия на устата, Парестезия на устата, Хипоестезия на устата, Абдоминален дискомфорт
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	-	Нарушение на чернодробната функция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Алопеция, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризмус, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложението</i>	Пирексия, Слабост, ⁺ Летаргия, Температурна непоносимост	Възпаление на лигавиците, Болка в крайниците, Болка, Студени тръпки, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, ⁺ Фебрилитет, Реакция, свързана с инфузията, Реакция на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	-	Контузия

⁺ За всеки термин, честотата се основава на НЛР от всички степени. За термините, отбелязани с “+”, честотата се основава на НЛР степен 3-4. НЛР са включени според най-високата честота, наблюдавана по време на някое от големите комбинирани клинични изпитвания.

Постмаркетингов опит:

Следните допълнителни сериозни нежелани реакции са открити по време на постмаркетинговата експозиция:

Таблица 6: Обобщение на събитията, съобщени с капецитабин при постмаркетингови условия

Телесна система	Редки
<i>Нарушения на очите</i>	Стеноза на слъзния канал, нарушения на роговицата, кератит, точковиден кератит
<i>Сърдечни нарушения</i>	Камерно мъждене, удължаване на QT интервала, Torsade de pointes, Брадикардия, Вазоспазъм
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Кожен лупус еритематодес

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром ръка-крак (СРК) (вж. точка 4.4):

За капецитабин в доза 1250 mg/m² два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 53 % до 60 % по време на клиничните изпитвания с капецитабин като монотерапия (обхващащи изпитвания като адювантна терапия при рак на дебелото черво, лечение на метастазирал колоректален карцином и лечение на рак на млечната жлеза). Честота от 63 % е наблюдавана в рамките на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1000 mg/m² два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици, е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 22 % до 30 % при комбинираната терапия с капецитабин.

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и рак на млечната жлеза), показва, че СРК (всички степени) възниква при 2066 (43 %) пациенти след медианно време от 239 дни [95 % CI 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани изпитвания следните ковариати са статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на СРК: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), намаляване на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg), увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици, увеличаване на продължителността на лечението по време на изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години), женски пол и добър статус по ECOG на изходно ниво (0 спрямо ≥ 1).

Диария (вж. точка 4.4):

Капецитабин може да индуцира диария, което е наблюдавано при до 50 % от пациентите.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания следните ковариати са статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на диария: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), увеличаване на продължителността на лечението по време на изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години) и женски пол. Следните ковариати са статистически значимо свързани с намален риск от развитие на диария: увеличаване на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg) и увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици.

Кардиотоксичност (вж. точка 4.4):

Освен НЛР, описани в Таблицы 4 и 5, следните НЛР с честота под 0,1 % са свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични изпитвания, включващи 949 пациенти (2 изпитвания фаза III и 5 клинични изпитвания фаза II при метастазирал колоректален карцином и метастазирал рак на млечната жлеза): кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт и камерни екстрасистоли.

Енцефалопатия:

Освен НЛР, описани в Таблицы 4 и 5, основаващи се на гореспоменатия сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични изпитвания, енцефалопатия също е свързана с употребата на капецитабин като монотерапия с честота под 0,1 %.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти ≥ 60 -годишна възраст, лекувани с капецитабин като монотерапия, и анализът при пациенти, лекувани с комбинирана терапия капецитабин плюс доцетаксел, показва повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти ≥ 60 -годишна възраст. При пациентите ≥ 60 години, лекувани с

капецитабин плюс доцетаксел, се наблюдават също и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60 години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания увеличаването на възрастта (с увеличения от 10 години) е статистически значимо свързано с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

Пол

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания женският пол е статистически значимо свързан с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти с бъбречно увреждане на изходно ниво, лекувани с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином), показва повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (36 % при пациентите без бъбречно увреждане $n = 268$, срещу съответно 41 % при пациентите с леко увреждане $n = 257$ и 54 % при болните с умерено увреждане $n = 59$) (вж. точка 5.2). Пациентите с умерено увредена бъбречна функция показват повишена честота на случаи на намаляване на дозата (44 %) срещу 33 % и 32 % при пациенти без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане и повишена честота на случаи на ранно оттегляне от лечението (21 % оттегляне през първите два цикъла) срещу 5 % и 8 % при пациентите без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане.

4.9 Предозиране

Проявите на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене и кървене и потискане на костния мозък. Терапевтичното лечение на предозирането трябва да включва обичайните терапевтични и поддържащи медикаментозни интервенции, насочени към коригиране на наличните клинични прояви и предотвратяване на техните възможни усложнения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатици (антиметаболити), АТС код: L01BC06

Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния агент 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира чрез няколко ензимни стъпала (вж. точка 5.2). Ензимът, който участва в крайното превръщане в 5-FU – тимидин фосфорилаза (ThyPase), е намерен в туморни тъкани, но и в нормалните тъкани, обикновено в по-ниски концентрации. При модели на човешки раков ксенотрансплантат капецитабин е показал синергичен ефект в комбинация с доцетаксел, което може да се свърже с възходяща регулация на тимидин фосфорилазата от доцетаксел.

Има данни, че метаболизмът на 5-FU в анаболния път блокира реакцията на метилиране на дезоксиуридилловата киселина до тимидилова киселина и по този начин повлиява синтеза на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК). Включването на 5-FU води също и до инхибиране на РНК и до синтез на белтъците. Тъй като ДНК и РНК са особено важни за клетъчното деление и растеж, ефектът на 5-FU може да води до създаване на тимидинов дефицит, който провокира небалансиран растеж и смърт на клетката. Ефектите на лишаването от ДНК и РНК са най-изразени в тези клетки, които пролиферират по-бързо и които метаболизират 5-FU с висока скорост.

Рак на дебелото черво и колоректален карцином

Монотерапия с капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадий III (C по Dukes) подкрепят употребата на капецитабин при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване ХАСТ; М66001). При това изпитване 1987 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 1-седмичен период на почивка, като тези 3-седмични цикли са продължили 24 седмици) или с 5-FU и левковорин (схема на лечение на клиниката Мауо: 20 mg/m^2 левковорин интравенозно, последван от 425 mg/m^2 интравенозно 5-FU болус i.v., в дни 1 до 5, през 28 дни в продължение на 24 седмици). Лечението с капецитабин е било поне еквивалентно на интравенозно 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест при популацията според протокола (коефициент на риск 0,92; 95% CI 0,80 – 1,06). В цялата рандомизирана популация тестовите за разлика между капецитабин и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост са показали рискови коефициенти от 0,88 (95 % CI 0,77 – 1,01; $p = 0,068$) и 0,86 (95 % CI 0,74 – 1,01; $p = 0,060$) съответно. Средното проследяване по време на анализа е било 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Cox анализ е доказано превъзходството на капецитабин в сравнение с болус 5-FU/LV. Следните фактори са били определени предварително в плана на статистическия анализ за включване в модела: възраст, време от операцията до рандомизирането, пол, изходни нива на СЕА, лимфни възли на изходно ниво и страна. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване (коефициент на риска 0,849; 95 % CI 0,739 - 0,976; $p = 0,0212$), както и на общата преживяемост (коефициент на риск 0,828; 95 % CI 0,705 - 0,971; $p = 0,0203$).

Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (Dukes' C) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично изпитване NO16968). В това клинично изпитване, 944 пациенти са рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин (1000 mg/m^2 два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатина (130 mg/m^2 интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 болни са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за DFS при ИТТ популацията е доказано, че XELOX е значимо по-добра схема на лечение от 5-FU/LV (HR = 0,80; 95 % CI = [0,69; 0,93]; $p = 0,0045$). Честотата на DFS за 3 години е 71 % при XELOX срещу 67 % при 5-FU/LV. Анализът на второстепенната крайна точка RFS подкрепя тези резултати с HR от 0,78 (95 % CI = [0,67; 0,92]; $p = 0,0024$) при XELOX срещу 5-FU/LV. XELOX показва тенденция към по-добра OS с HR от 0,87 (95 % CI = [0,72; 1,05]; $p = 0,1486$), което се изразява в 13 % намаляване на риска от смърт. Честотата на OS за 5 години е 78 % при XELOX срещу 74 % при 5-FU/LV. Данните от ефикасността се основават на медианно време на наблюдение от 59 месеца за OS и 57 за DFS. Честотата на оттегляне от клиничното изпитване поради нежелани събития е по-висока в групата с комбинирана терапия XELOX (21 %) в сравнение с групата с монотерапия с 5-FU/LV (9 %) при ИТТ популацията.

Монотерапия с капецитабин при метастазирал колоректален карцином

Данните от две многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза III с идентичен дизайн (SO14695; SO14796) подкрепят прилагането на капецитабин като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. При тези клинични изпитвания са били рандомизирани 603 пациенти за лечение с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно за две седмици, последвани от едноседмична почивка, прилагани като триседмични цикли). Други 604 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU и левковорин (схема на лечение на Мауо: 20 mg/m^2 левковорин i.v., последван от 425 mg/m^2 5-FU болус i.v., в дни 1 до 5, през 28 дни). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по

преценка на изследвателя) е била 25,7 % (за капецитабин) срещу 16,7 % (схема на лечение на Мауо); $p < 0,0002$. Средното време до прогресиране е било 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на лечение на Мауо). Средната преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) срещу 391 дни (схема на лечение на Мауо). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин при колоректален карцином в сравнение с комбинирани схеми на лечение от първа линия.

Комбинирана терапия при лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином (МКРК)

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16966) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатина или в комбинация с оксалиплатина и бевацизумаб за лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. Изпитването се състои от две части: начална част с 2 рамена, в която 634 пациенти са рандомизирани в две групи с различно лечение, включващо XELOX или FOLFOX-4, и последваща 2x2 факторна част, при която 1401 пациенти са рандомизирани в четири групи с различно лечение, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Вижте в таблица 7 за схемите на лечение.

Таблица 7 Схеми на лечение при изпитване NO16966 (МКРК)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатина	85 mg/m ² i.v. 2 ч.	Оксалиплатина на ден 1-ви, през 2 седмици
	Левковорин 5-флуороурацил	200 mg/m ² i.v. 2 ч. 400 mg/m ² i.v. болус, последвано от 600 mg/m ² i.v. 22 ч.	Левковорин в дни 1-ви и 2-ри, през 2 седмици 5-флуороурацил i.v. болус/инфузия, всеки на ден 1-ви и 2-ри, през 2 седмици
	Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди FOLFOX-4, през 2 седмици
XELOX или XELOX+ бевацизумаб	Оксалиплатина	130 mg/m ² i.v. 2 ч.	Оксалиплатина на ден 1-ви, през 3 седмици
	капецитабин	1000 mg/m ² перорално два пъти дневно	капецитабин перорално два пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди XELOX, през 3 седмици
5-флуороурацил: i.v. болусна инжекция веднага след левковорин			

При общото сравнение е доказана не по-малка ефективност в рамената с XELOX в сравнение с рамената с FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване, и при intent-to-treat популацията (вж. таблица 8). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 8). В изследователския анализ предварително е заложено сравнение между XELOX плюс бевацизумаб срещу FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. При сравняването на лекуваната подгрупа XELOX плюс бевацизумаб има ефект, подобен на ефекта на FOLFOX-4 плюс бевацизумаб по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 1,01; 97,5 % CI 0,84 - 1,22). Медианният период на проследяване към времето на първичните анализи в intent-to-treat популацията е 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в таблица 8.

Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (ПБП) с лечение, обаче, не потвърждава резултатите от общия анализ на ПБП и общата преживяемост (ОП): коефициент

на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е 1,24 с 97,5 % CI 1,07 - 1,44. Въпреки че анализите на чувствителността показват, че разликите в схемите на лечение и времето на оценка на тумора влияят върху анализа на ПБП с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

Таблица 8 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16966

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риск (97,5% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
EPP	241		1,05 (0,94;
ITT	244	259	1,18)
		259	1,04 (0,93;
			1,16)
Показател: Обща преживяемост			
EPP	577	549	0,97 (0,84;
ITT	581	553	1,14)
			0,96 (0,83;
			1,12)
ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 1 ГОДИНА			
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риска (97,5% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
EPP	242		1,02 (0,92;
ITT	244	259	1,14)
		259	1,01 (0,91;
			1,12)
Показател: Обща преживяемост			
EPP	600	594	1,00 (0,88;
ITT	602	596	1,13)
			0,99 (0,88;
			1,12)

*EPP= популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване в клиничното изпитване; **ITT= intent-to-treat популация

Данните от едно рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (CAIRO) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 1000 mg/m² в продължение на 2 седмици през 3 седмици в комбинация с иринотекан като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 820 пациенти са били рандомизирани да получават последователно лечение (n = 410) или комбинирано лечение (n = 410). Последователното лечение се състои от първа линия на лечение с капецитабин (1250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), втора линия с иринотекан (350 mg/m² на ден 1-ви) и трета линия с комбинация с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) и оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1-ви). Комбинираното лечение се състои от първа линия на лечение с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), комбинирано с иринотекан (250 mg/m² на ден 1-ви) (XELIRI), и втора линия с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) плюс оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1-ви). Всички цикли на лечение са прилагани през интервал от 3 седмици. При първата линия на лечение медианната преживяемост без прогресиране на заболяването в популацията с „намерение за лечение” е 5,8 месеца (95 % CI 5,1 - 6,2 месеца) при монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95 % CI 7,0 - 8,3 месеца; p = 0,0002) при XELIRI.

Данните от междинния анализ на едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза II (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 800 mg/m² в продължение на 2 седмици от всеки 3-седмичен период в комбинация с иринотекан и бевацизумаб като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 115 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин в комбинация с иринотекан (XELIRI) и бевацизумаб: капецитабин (800 mg/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), иринотекан (200 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30 до 90-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период); общо 118 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин, комбинирано с оксалиплатина плюс бевацизумаб: капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), оксалиплатина (130 mg/m² под формата на 2-часова инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30 до 90-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период). Преживяемостта без прогресиране на заболяването след 6 месеца в intent-to-treat популацията е 80 % (XELIRI плюс бевацизумаб) спрямо 74 % (XELOX плюс бевацизумаб). Общият дял на пациентите с отговор (пълен отговор плюс частичен отговор) е 45 % (XELOX плюс бевацизумаб) спрямо 47 % (XELIRI плюс бевацизумаб).

Комбинирана терапия при лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16967) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатина за лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които преди това са лекувани с иринотекан в комбинация със схема за приложение на флуоропиримидин като лечение от първа линия, са рандомизирани за лечение с XELOX или FOLFOX-4. За схемата на дозиране на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) направете справка в Таблица 7. Доказано е, че XELOX има не по-малка ефективност от FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията според протокола и в intent-to-treat популацията (вж. Таблица 9). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица 9). Медианното проследяване към времето на първичните анализи в intent-to-treat популацията е била 2,1 години; данните от анализите след още 6 месеца на проследяване също са включени в Таблица 9.

Таблица 9 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16967

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N=314)	
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риск (95% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Показател: Обща преживяемост			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 6 МЕСЕЦА			

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ИТТ**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ИТТ**: N=314)	
Популация	Медианно време до събитието (дни)		Коефициент на риска (95% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ИТТ	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Показател: Обща преживяемост			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ИТТ	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP= популация според протокола; **ИТТ= intent-to-treat популация

Авансирал карцином на стомаха:

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (ML17032). В това изпитване 160 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 7-дневен период на почивка) и цисплатина (80 mg/m² под формата на 2-часова инфузия през 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU (800 mg/m² дневно, продължителна инфузия в дни 1-ви до 5-ти през 3 седмици) и цисплатина (80 mg/m² под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатина са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатина по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95 % CI 0,63 – 1,04). Средната преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатина). Рисковият коефициент на продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е подобен на рисковия коефициент на преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95 % CI 0,64 – 1,13). Средната продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатина).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово проучване фаза III, сравняващо лечението с капецитабин с 5-FU и оксалиплатина с цисплатина при пациенти с авансирал карцином на стомаха, подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (REAL-2). В това изпитване, 1002 пациенти са рандомизирани при 2x2 факторен дизайн за лечение в едно от следните 4 рамена:

- ECF: епирубицин (50 mg/m² като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатина (60 mg/m² под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и 5-FU (200 mg/m² дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- ECX: епирубицин (50 mg/m² като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатина (60 mg/m² под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и капецитабин (625 mg/m² два пъти дневно, непрекъснато).
- EOF: епирубицин (50 mg/m² като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатина (130 mg/m², приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и 5-FU (200 mg/m² дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).

- ЕОХ: епирубицин (50 mg/m^2 като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатина (130 mg/m^2 , приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и капецитабин (625 mg/m^2 два пъти дневно, непрекъснато).

Анализите на първичната ефикасност в популацията според протокола показва не по-малка обща преживяемост при схеми на лечение, основаващи са на капецитабин спрямо схеми на лечение, основаващи се на 5-FU (коефициент на риск 0,86; 95 % CI 0,8 - 0,99), и при схеми на лечение, основаващи се на оксалиплатина спрямо схемите на лечение, основаващи се на цисплатина (коефициент на риск 0,92; 95 % CI 0,80 - 1,1). Средната обща преживяемост е била 10,9 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабин и 9,6 месеца при схеми на базата на 5-FU. Средната обща преживяемост е била 10,0 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабина и 10,4 месеца при схеми на лечение на базата на оксалиплатина.

Капецитабин е прилаган също и в комбинация с оксалиплатина за лечение на авансирал карцином на стомаха. Изследванията с монотерапия с капецитабин показват, че капецитабин е активен при авансирал карцином на стомаха.

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и авансирал карцином на стомаха: мета-анализ

Един мета-анализ на шест клинични изпитвания (клинични изпитвания SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) подкрепя замяната с капецитабин на моно- и комбинирано лечение с 5-FU при карцином на стомашно-чревния тракт. Обобщеният анализ включва 3 097 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 3074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Медианното време на обща преживяемост е 703 дни (95 % CI: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95 % CI: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Рисковият коефициент за обща преживяемост е 0,94 (95 % CI: 0,89; 1,00, $p = 0,0489$), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са по-добри от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.

Рак на млечната жлеза:

Комбинирана терапия с капецитабин и доцетаксел при локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия, включваща антрациклини. В това изпитване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно за две седмици, последвано от едноседмичен период на почивка, и доцетаксел 75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно (100 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p = 0,0126$). Средната преживяемост е била 442 дни (капецитабин+ доцетаксел) срещу 352 дни (доцетаксел самостоятелно). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 41,6 % (капецитабин + доцетаксел) срещу 29,7 % (доцетаксел самостоятелно); $p = 0,0058$. Времето до прогресиране на заболяването е било по-дълго в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p < 0,0001$). Средното време до прогресиране е било 186 дни за (капецитабин + доцетаксел) срещу 128 дни (доцетаксел самостоятелно).

Монотерапия с капецитабин след неуспех на лечение с таксани и съдържаща антрациклини химиотерапия, и на пациенти, при които терапията с антрациклини не е показана

Данните от две многоцентрови клинични изпитвания фаза II подкрепят използването на монотерапия с капецитабин при лечение на пациенти след неуспех на схеми на лечение с таксани и съдържаща антрациклини химиотерапия, или при пациенти, при които продължаването на лечението с антрациклини не е показано. В тези изпитвания общо 236 пациенти са били лекувани с капецитабин (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на

две седмици, последвани от едноседмичен период на почивка). Общата степен на обективния отговор (по преценка на изследователя) е била 20 % (за първото изпитване) и 25 % (за второто изпитване). Средното време до прогресиране е било 93 дни и 98 дни. Средната преживяемост е била 384 дни и 373 дни.

Всички показания:

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или с капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и рак на млечната жлеза), показва, че пациенти на капецитабин, които развият синдром ръка-крак (СРК), имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не развият СРК: медиана на общата преживяемост 1100 дни (95 % CI 1007; 1200) спрямо 691 дни (95 % CI 638; 745) с коефициент на риск 0,61 (95 % CI 0,56; 0,66).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за провеждане на проучвания с Capecitabine Accord във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на колон и ректум, стомашен аденокарцином и карцином на гърдата за всички възрасти на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за допълнителна информация за употреба в педиатрията)

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капецитабин е изследвана в диапазона на дози от 502 – 3514 mg/m²/ден. Параметрите на капецитабин, 5'-дезоксидезокси-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезоксидезокси-5-флуороуридин (5'-DFUR), определени на първия и на четирнадесетия ден, са били сходни. AUC на 5-FU е била с 30 %-35 % по-висока на ден 14. Намалението на дозата на капецитабин води до снижаване на системната експозиция на 5-FU, което е по-голямо от пропорционалното на съответната доза поради нелинейната фармакокинетика на активния метаболит.

Абсорбция

След перорално приложение капецитабин се резорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболити – 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемането заедно с храна намалява скоростта на резорбция на капецитабин, но това има незначителен ефект върху AUC за 5'-DFUR и на AUC за следващия метаболит 5-FU. При доза 1250 mg/m², приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации (C_{max} в µg/ml) за капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL са били съответно 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 и 5,46. Времето до получаване на максималните плазмени концентрации (T_{max} в часове) е било 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34. Стойностите на AUC₀₋₈ в µg·h/ml са били 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3.

Разпределение

Изследванията *in vitro* с човешка плазма са показали, че капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин, съответно в 54 %, 10 %, 62 % и 10 %.

Биотрансформация

Капецитабин се метаболизира най-напред от чернодробната карбоксилестераза до 5'-DFCR, който след това се превръща в 5'-DFUR от цитидин дезаминазата, локализирана предимно в черния дроб и в туморните тъкани. По-нататъшното каталитично активиране на 5'-DFUR се осъществява от тимидин фосфорилазата (ThyPase). Ензимите, които участват в каталитичното активиране, са открити в туморни тъкани, но и в нормални тъкани, макар и обикновено в по-малки концентрации. Последователната ензимна биотрансформация на капецитабин до 5-FU води до получаване на по-високи концентрации в туморните тъкани. При колоректални тумори вероятно генерирането на 5-FU се осъществява в голямата си част в клетките на туморната строма. След перорално приложение на капецитабин при пациенти с колоректален карцином съотношението на концентрацията на 5-FU в колоректалните тумори към тези в съседните

тъкани е било 3,2 (с диапазон от 0,9 до 8,0). Съотношението на концентрацията на 5-FU в тумора към тези в плазмата е било 21,4 (с диапазон от 3,9 до 59,9, n = 8), а съотношението между здравите тъкани и плазмата е било 8,9 (с диапазон от 3,0 до 25,8, n = 8). Активността на тимидин фосфорилазата е била измерена и е установено, че в първичен колоректален тумор е била 4 пъти по-висока от тази в съседните нормални тъкани. Според имунохистохимичните проучвания, тимидин фосфорилазата по всяка вероятност е локализирана в голямата си част в клетките на туморната строма.

След това, чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), 5-FU се катаболизира до значително по-слабо токсичния дихидро-5-флуороурацил (FUH₂). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицит на DPD може да доведе до повишена токсичност на капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.4).

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$ в часове) на капецитабин, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е съответно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 и 3,23. Капецитабин и неговите метаболити се екскретират предимно чрез урината; в урината се намира 95,5 % от приложената доза на капецитабин. Екскрецията с фекалиите е минимална (2,6 %). Главният метаболит, който се екскретира чрез урината, е FBAL, представляващ 57 % от приложената доза. Около 3 % от приетата доза се екскретира чрез урината като непроменено лекарство.

Комбинирана терапия

Клинични изпитвания фаза I, оценяващи ефекта на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел и обратно, не са показали ефект на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел (C_{max} и AUC) и на доцетаксел или паклитаксел върху фармакокинетиката на 5'-DFUR.

Фармакокинетика при специални популации

Направен е популационен фармакокинетичен анализ след лечение на 505 пациенти с колоректален карцином с капецитабин в доза 1250 mg/m² два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, тоталният билирубин, серумният албумин, ASAT и ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

Пациенти с чернодробно увреждане поради чернодробни метастази: Според фармакокинетичния анализ при онкоболни с леко до умерено чернодробно увреждане поради чернодробни метастази, бионаличността на капецитабин и експозицията на 5-FU може да са увеличени в сравнение с пациентите без чернодробно увреждане. Няма фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пациенти с бъбречно увреждане: Резултатите от фармакокинетичното проучване при онкоболни с умерено до тежко бъбречно увреждане не показват ефект на креатининовия клирънс върху фармакокинетиката на интактното лекарство и на 5-FU. Установено е, че креатининовият клирънс повлиява системната експозиция на 5'-DFUR (увеличение на AUC с 35 % при намаляване на креатининовия клирънс с 50 %) и на FBAL (114 % увеличение на AUC при намаление на креатининовия клирънс с 50 %). FBAL е метаболит без антипролиферативна активност.

Старческа възраст: Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който е включвал 234 пациенти (46 %) на възраст 65 години и по-възрастни, е показал, че възрастта не повлиява върху фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се увеличава с възрастта (20 % увеличение на възрастта води до 15 % нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбречните функции.

Етнически фактори: След перорално приложение на 825 mg/m² капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни японски пациенти (n = 18) са имали с около 36 % по-ниска C_{max} и с 24 % по-ниска AUC на капецитабин в сравнение с пациенти от бялата раса (n = 22). Японските пациенти са имали също около 25 % по-ниска C_{max} и 34 % по-ниска AUC на FBAL от белите пациенти. Клиничното значение на тези разлики е неизвестно. Не са наблюдавани значими разлики в експозицията на другите метаболити (5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При токсикологични изследвания с многократно приложение на капецитабин с ежедневно перорално въвеждане на маймуни *супонolgus* и на мишки, е установено, че той оказва токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоеична системи, които са типични за флуоропиримидините. Тези токсични ефекти са били обратими. При капецитабин са наблюдавани прояви на кожна токсичност, характеризираща се с дегенеративни/регресивни изменения. Капецитабин не е токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни *супонolgus* след интравенозно въвеждане (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m² на ден).

Едно двегодишно изследване за карциногенност на мишки не е показало данни за карциногенен ефект на капецитабин.

При стандартните изследвания на фертилитета е наблюдавано нарушение на фертилитета на женски мишки, получаващи капецитабин; този ефект обаче е бил обратим след период без приемане на лекарството. Освен това, при едно 13-седмично изследване са били открити атрофични и дегенеративни промени в репродуктивните органи на мъжки мишки; тези ефекти обаче са били обратими след период без приемане на лекарството (вж. точка 4.6).

При ембриотоксични и тератологични изследвания на мишки е наблюдавано свързано с дозата увеличение на феталните резорбции и на тератогенността. При маймуни са били наблюдавани аборт и ембрионална смъртност при високи дози, но без данни за тератогенност.

Капецитабин няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за генна мутация V79/HPRT на китайски хамстер). Подобно на други нуклеозидни аналози (напр. 5-FU) обаче, капецитабин има кластогенен ефект върху човешки лимфоцити (*in vitro*) и показва положителна тенденция при микронуклеус-тест на костен мозък от мишки (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Безводна лактоза
Микрокристална целулоза (E460)
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Талк
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Алуминий/алуминиеви блистери

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение

PVC/PVdC/алуминиеви блистери

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий/Алуминиеви или PVC /PVdC/алуминиеви блистери в опаковки от 30, 60 или 120 филмирани таблетки.

PVC/PVdC/Алуминий перфориран еднодозов блистер в опаковка с размери от 30 x 1, 60 x 1 или 120 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319, Pinner road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/762/013-015

EU/1/12/762/016-018

EU/1/12/762/025-027

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20/04/2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партиди

Accord Healthcare Ltd.
Ground Floor
Sage House
319 Pinner road
North Harrow, Middx HA1 4HF
Обединено кралство

Pharmacare Premium Ltd
ННФ 003, Hal Far Industrial Estate Birzebbugia, BBG 3000
Малта

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтни дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР трябва да се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Accord 150 mg филмирани таблетки
Капецитабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза, за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
120 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

За PVC/PVdC/алуминиеви блистери

Да не се съхранява над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319, Pinner road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Capecitabine Accord 150 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Accord 150 mg филмирани таблетки
Капецитабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Accord 300 mg филмирани таблетки
Капецитабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg капецитабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза, за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
120 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
120 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

За PVC/PVdC/алуминиеви блистери
Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319, Pinner road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Capecitabine Accord 300 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Accord 300 mg филмирани таблетки
Капецитабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Accord 500 mg филмирани таблетки
Капецитабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа и лактоза, за допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
120 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

За PVC/PVdC/алуминиеви блистери

Да не се съхранява над 30°C

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319, Pinner road
North Harrow
Middlesex HA1 4HF
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Capecitabine Accord 500 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Accord 500 mg филмирани таблетки
Капецитабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Capecitabine Accord 150 mg film-coated tablets
Capecitabine Accord 300 mg film-coated tablets
Capecitabine Accord 500 mg film-coated tablets
Капецитабин (Capecitabine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Capecitabine Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Capecitabine Accord
3. Как да приемате Capecitabine Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Capecitabine Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Capecitabine Accord и за какво се използва

Capecitabine Accord принадлежи към групата лекарства, наречени “цитостатични лекарства”, които спират растежа на раковите клетки. Capecitabine Accord съдържа капецитабин, който сам по себе си не е цитостатично лекарство. Само след като се резорбира в организма, той се превръща в активно противораково лекарство (повече в туморната тъкан, отколкото в нормалната тъкан).

Capecitabine Accord се използва за лечение на рак на дебелото черво, правото черво, рак на стомаха или рак на млечната жлеза.

Освен това Capecitabine Accord се използва за предотвратяване на нова поява на рак на дебелото черво след пълното отстраняване на тумора чрез операция.

Capecitabine Accord може да се прилага самостоятелно или в комбинация с други лекарства.

2. КАКВО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ, ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ CAPECITABINE ACCORD

Не приемайте Capecitabine Accord :

- ако сте алергични към капецитабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Трябва да уведомите Вашия лекар, ако Ви е известно, че имате алергия или прекалена чувствителност към това лекарство,
- ако преди това сте имали тежки реакции към лечение с флуоропиримидини (група противоракови лекарства като флуороурацил),
- ако сте бременна или кърмите,
- ако имате много ниско ниво на бели кръвни клетки или на тромбоцити в кръвта (левкопения, неутропения или тромбоцитопения),

- ако имате тежки проблеми с черния дроб или бъбреците,
- ако знаете, че имате недостиг на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), участващ в метаболизма на урацил и тимин, или
- ако се лекувате в момента или сте лекувани през последните 4 седмици с бривудин, соривудин или вещества от подобен клас като част от лечение на херпес зостер (варицела или херпес).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да приемете *Saracitabine Accord*, ако:

- имате чернодробно или бъбречно заболяване;
- имате или сте имали сърдечни проблеми (например неравномерна сърдечна дейност) или болки в гърдите, челността и гърба, предизвикани от физически усилия и дължащи се на проблеми с притока на кръв към сърцето;
- имате заболявания на мозъка (например рак, който се е разпространил в мозъка) или увреждане на нервите (невропатия);
- имате нарушен калциев баланс (наблюдавано при кръвните изследвания);
- имате диабет;
- имате диария
- имате твърде малко или твърде много йони в кръвта (електролитен дисбаланс, наблюдаван при изследване);
- сте обезводнени или се обезводнявате;
- имате нарушен баланс на йоните в кръвта (електролитен дисбаланс, наблюдаван при изследване).
- имате анамнеза за очни проблеми, тъй като ще имате нужда от допълнително наблюдение на Вашите очи

Дефицит на DPD: Дефицитът на DPD е рядко състояние, което е налице при раждането и което обикновено не се свързва със здравословни проблеми, освен ако не приемате някои лекарства. Ако имате неразпознат дефицит на DPD и приемате *Saracitabine Accord*, може да получите нежелани реакции описани в точка 4 в тежка форма. Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако сте обезпокоени за някоя от реакциите или ако забележите допълнителни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции”).

Деца и юноши

***Saracitabine Accord* не е показан при деца и юноши. Не давайте *Saracitabine Accord* на деца и юноши.**

Други лекарства и *Saracitabine Accord*

Преди да започнете лечението, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро се приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е изключително важно, тъй като приемането на повече от едно лекарство по едно и също време може да усилва или да отслаби действието на лекарствата. Трябва да бъдете особено внимателни, ако приемате някое от следните:

- лекарства против подагра (алопуринол),
- лекарства против съсирване на кръвта (кумарин, варфарин),
- някои противовирусни лекарства (соривудин и бривудин)
- лекарства против гърчове или треперене (фенитоин).
- интерферон алфа или
- лъчетерапия и някои лекарства, използвани за лечение на рак (фолинова киселина, оксалиплатин, бевацизумаб).

***Saracitabine Accord* с храни, напитки и алкохол**

Трябва да приемате *Saracitabine Accord* не по-късно от 30 минути след хранене.

Бременност, кърмене и фертилитет

Преди да започнете лечението трябва да съобщите на Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или имате намерение да забременеете.

Не трябва да приемате Caracitabine Accord , ако сте бременна или мислите, че е възможно да сте бременна.

Не трябва да кърмите, ако приемате Caracitabine Accord.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Caracitabine Accord може да причини чувство на замаяване, гадене или умора. Поради това е възможно Caracitabine Accord може да повлияе Вашата способност да шофирате или да работите с машини. Не шофирайте, ако чувствате замаяност, гадене или умора след приема на това лекарство.

Caracitabine Accord съдържа лактоза

Този препарат съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че проявявате непоносимост към някои захари, свържете се с лекуващия си лекар, преди да вземете това лекарство.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ CARACITABINE ACCORD

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Caracitabine Accord трябва да се предписва само от лекар с опит в използването на противоракови лекарства.

Caracitabine Accord таблетки трябва да **се поглъщат цели с вода** и в рамките на 30 минути след хранене.

Лекуващият Ви лекар ще Ви предпише доза и схема на лечение, които са подходящи за Вас. Дозата на Caracitabine Accord се основава на телесната Ви повърхност. Тя се изчислява от ръста и теглото Ви. Обичайната доза за възрастни е 1250 mg/m^2 телесна повърхност и се приема два пъти дневно (сутрин и вечер). Тука се дават два примера: лице, чието телесно тегло е 64 kg и ръст - 1,64 m, има телесна повърхност $1,7 \text{ m}^2$ и трябва да приеме 4 таблетки от 500 mg и 1 таблетка от 150 mg два пъти дневно. Лице, чието телесно тегло е 80 kg и ръст - 1,80 m, има телесна повърхност $2,00 \text{ m}^2$ и трябва да приеме 5 таблетки от 500 mg два пъти дневно.

Таблетките Caracitabine Accord обикновено се приемат в продължение на 14 дни, последвани от 7-дневен период на почивка (по време на който не се приемат таблетки). Този 21-дневен период представлява един цикъл на лечение.

При комбинация с други лекарства обичайната доза при възрастни може да бъде под 1250 mg/m^2 телесна повърхност и може да се наложи да приемате таблетките за различен период от време (напр. всеки ден, без период на почивка).

Вашият лекар ще Ви каже каква доза е необходимо да приемате, кога и колко продължително трябва да я приемате.

Вашият лекар може да поиска от Вас да приемате комбинация от таблетки от 150 mg, 300 mg и от 500 mg за всяка доза.

- Приемайте таблетките **сутрин и вечер**, както е предписано от Вашия лекар.
- Приемайте таблетките **до 30 минути след приключване на храненето** (закуска и вечеря).
- Важно е да приемате Вашето лекарство, както е предписано от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Caracitabine Accord

Ако сте приели повече от необходимата доза Caracitabine Accord, свържете се незабавно с Вашия лекар, преди да вземете следващата доза.

Можете да получите следните нежелани реакции, ако приемете много повече капецитабин, отколкото трябва: гадене или повръщане, диария, възпаление или язви на червата или устата, болка или кървене от червата или стомаха, или потискане на костния мозък (намаляване броя на някои видове кръвни клетки). Незабавно уведомете Вашия лекар, ако имате някой от тези симптоми.

Ако сте пропуснали да приемете Capecitabine Accord

Не приемайте пропуснатата доза изобщо и не удвоявайте следващата доза. Вместо това, продължавайте с Вашата редовна схема на прилагане и се консултирайте с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Capecitabine Accord

Няма нежелани реакции, причинени от спирането на лечението с капецитабин. Ако използвате кумаринови антикоагуланти (съдържащи фенпрокумон), след спирането на капецитабин може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на антикоагуланта.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ приема на Capecitabine Accord незабавно и се свържете с Вашия лекар, ако се появи някой от тези симптоми:

- **Диария:** ако имате 4 или повече изхождания на ден в сравнение с обичайното или диария през нощта.
- **Повръщане:** ако повърнете повече от веднъж за период от 24 часа.
- **Гадене:** ако загубите апетит и количеството храна, което изяждате на ден е много по-малко от обичайното.
- **Стоматит:** ако имате болка, зачервяване, подуване или афти в устата и/или гърлото.
- **Кожна реакция „рѝка и крак“:** ако имате болка, подуване, зачервяване или изтрѝпване на дланите и/или стѝпалата.
- **Висока температура:** ако имате температура 38°C или по-висока.
- **Инфекция:** ако се появят признаци на инфекция, причинена от бактерии или вируси, или други микроорганизми.
- **Болка в гърдите:** ако имате болка, локализирана в центъра на гърдите, особено по време на физическо усилие.

Ако бъдат доловени рано, тези нежелани реакции обикновено се подобряват за 2 до 3 дни след спиране на лечението. Ако обаче тези нежелани реакции продължават, незабавно се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви посъветва да подновите лечението с по-ниска доза.

В допълнение към по-горните, когато капецитабин се прилага самостоятелно, най-честите нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 10 души, са:

- обрив, суха или сърбяща кожа
- умора
- загуба на апетит (анорексия).

Тези нежелани реакции може да станат тежки; поради това е важно **винаги незабавно да се свързвате с Вашия лекар**, когато се появи нежелана реакция. Вашият лекар може да Ви посъветва да намалите дозата и/или временно да прекратите лечението с Capecitabine Accord. С това ще се намали вероятността нежелана реакция да продължи или да стане тежка.

Други нежелани реакции са:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 от 10 души) включват:

- намаление на броя на белите кръвни клетки или на червените кръвни клетки, (наблюдавано при изследване)
- обезводняване, загуба на тегло,
- безсъние (инсомния), депресия,
- главоболие, сънливост, замаяност, неестествено усещане по кожата (изтръпване или мравучкане), промяна във вкуса,
- дразнене на очите, съзрване от очите, зачервяване на окото (конюнктивит)
- възпаление на вените (тромбофлебит),
- задух, кръвене от носа, кашлица, хрема,
- херпес на устните или други херпесни инфекции
- инфекции на белите дробове или дихателната система (напр. пневмония или бронхит)
- кръвене от червата, запек, болка в горната част на корема, нарушено храносмилане, прекомерно отделяне на газове, сухота в устата
- кожен обрив, косопад (алопеция), зачервяване на кожата, суха кожа, сърбеж (пруритус), промяна на цвета на кожата, белене на кожата, възпаление на кожата, нарушение на ноктите
- болка в ставите или в крайниците, гърдите или гърба
- повишена температура, подуване на крайниците, общо неразположение
- нарушения на чернодробната функция (установени при кръвни изследвания) и повишен билирубин в кръвта (екскретиран чрез черния дроб)

Нечести нежелани реакции, които (могат да засегнат до 1 на 100 души) включват:

- инфекция на кръвта, инфекция на пикочните пътища, инфекция на кожата, инфекции в носа и гърлото, гъбични инфекции (включително тези на устата), грип, гастроентерит, абсцес на зъб
- бучки под кожата (липома)
- намаляване броя на кръвните клетки, включително тромбоцити, разреждане на кръвта (наблюдавани при изследвания)
- алергия
- диабет, намаляване на калия в кръвта, недохранване, увеличен брой на триглицеридите в кръвта
- състояние на обърканост, пристъпи на паника, потиснато настроение, намалено либидо
- затруднен говор, нарушена памет, загуба на координация на движенията, нарушение на равновесието, припадъци, увреждане на нервите (невропатия) и проблеми със сетивността
- замъглено или двойно зрение
- виене на свят, болки в ушите
- неравномерна сърдечна дейност и сърцебиене (аритмия), болка в гърдите и сърдечен удар (инфаркт)
- кръвни съсиреци дълбоко във вените, високо или ниско кръвно налягане, горещи вълни, студени крайници, пурпурни петна по кожата
- кръвни съсиреци в дълбоките вени в белите дробове (белодробна емболия), колабирал бял дроб, кашляне на кръв, астма, задух при усилие
- запушване на червата, събиране на течност в корема, възпаление на тънкото или дебелото черво, на стомаха или хранопровода, болка в долната част на корема, стомашен дискомфорт, киселини в стомаха (рефлукс на храната от стомаха), кръв в изпражненията
- жълтеница (пожълтяване на кожата и очите)
- кожни язви и мехури, реакция на кожата на слънчева светлина, зачервяване на дланите, подуване или болка на лицето
- подуване на ставите или скованост, болки в костите, мускулна слабост или скованост
- събиране на течност в бъбреците, често уриниране през нощта, незадържане на урината, кръв в урината, увеличение на креатинина в кръвта (признаци на нарушена бъбречна функция)
- необичайно кръвене от влагалището

- подуване (оток), студени тръпки и втрисане

Някои от тези нежелани реакции са по-чести, когато капецитабин се използва с други лекарства за лечение на рак. Други нежелани ефекти, наблюдавани при тази ситуация, са следните:

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 от 10 души) включват:.....

- намаляване на натрий, магнезий или калций в кръвта, повишаване на кръвната захар
- болка по хода на нерв
- звънене или бръмчене в ушите (тинитус), загуба на слуха
- възпаление на вена
- хълцане, промяна в гласа
- болка или променено/необичайно усещане в устата, болки в челюстта
- изпотяване, нощни изпотявания
- мускулни спазми
- затруднено уриниране, кръв или белтък в урината,
- образуване на синини или реакция на мястото на инжектиране (причинена от лекарства, приложени чрез инжекция по същото време)

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души) нежелани реакции включват:

- стеснение или запушване на слъзния канал (стеноза на слъзния канал)
-
- чернодробна недостатъчност
- възпаление, което води до нарушение на функцията или запушване на жлъчката (холестатичен хепатит)
- специфични промени в електрокардиограмата (удължаване на QT-интервала)
- някои видове аритмии (включително камерно мъждене, torsade de pointes и брадикардия).
- възпаление на окото, причиняващо болка в окото и евентуално проблеми със зрението
- възпаление на кожата, което води до поява на червени люещи се петна поради заболяване на имунната система.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Capcitabine Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“.

За алуминий-алуминиеви блистери

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

За PVC/PVdC-алуминиеви блистери

Да не се съхранява над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Saracitabine Accord

- Активната съставка е: капецитабин
Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин
Всяка филмирана таблетка съдържа 300 mg капецитабин
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: безводна лактоза, кроскармелоза натрий, хипромелоза, микрокристална целулоза, магнезиев стеарат.
 - Таблетна обвивка (за 150 mg): хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид, червен железен оксид (E172), талк.
 - Покритие на таблетката (за 300 mg): Хипромелоза, титанов диоксид (E171)
 - Покритие на таблетката (за 500 mg): Хипромелоза, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид, червен железен оксид (E172), талк.

Как изглежда Saracitabine Accord и какво съдържа опаковката

Saracitabine Accord 150 mg филмирани таблетки са светло оранжеви , с елипсоидна форма, двойно изпъкнали филмирани таблетки с дължина 11,4 mm и ширина 5,3 mm , , с надпис "150" от едната страна и "гладки" от другата.

Saracitabine Accord 300 mg филмирани таблетки са бели до почти бели, с елипсоидна форма, двойно изпъкнали филмирани таблетки с дължина 14,6 mm и ширина 6,7 mm с надпис '300 ' от едната страна и гладки от другата страна.

Saracitabine Accord 500 mg филмирани таблетки са оранжеви, с елипсоидна форма, двойно изпъкнали филмирани таблетки с дължина 15,9 mm и ширина 8,4 mm с надпис '500 ' от едната страна и гладки от другата страна.

Saracitabine Accord е достъпен в блистерни опаковки (Алуминий/Алуминий или PVC/PVdC/Алуминий), съдържащи 30, 60 или 120 филмирани таблетки или в перфорирани едnodозови блистерни опаковки (PVC/PVDC/Алуминий), съдържащи 30 x 1, 60 x 1 или 120 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare Limited
Sage house, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Обединено кралство

Производител

Accord Healthcare Limited,
Sage house, 319 Pinner Road, Harrow HA1 4HF, Обединено Кралство
или

Pharmacare Premium Limited,
HNF 003, Hal Far Industrial Estate Birzebbugia, BBG 3000, Малта

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>