

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Капецитабин Зентива к.с 150 mg филмирани таблетки
Capecitabine Zentiva k.s 150 mg film-coated tablets

Capecitabine Zentiva k.s 500 mg film-coated tablets
Капецитабин Зентива к.с 500 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240268/69
Разрешение №	66636-7 30-09-2024
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Капецитабин Зентива к.с 150 mg съдържа 150 mg капецитабин (*capecitabine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 7 mg лактоза и също така съдържа натрий.

Всяка филмирана таблетка Капецитабин Зентива к.с 500 mg съдържа капецитабин (*capecitabine*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg лактоза и също така съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

150 mg:

Светлорозови, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с дължина 11.5 mm и ширина 5.5 mm, с вдлъбнато релефно означение „CAP” от едната страна и „150” от другата страна.

500 mg:

Тъмнорозови, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с дължина 16.0 mm и ширина 8.5 mm, с вдлъбнато релефно означение „CAP” от едната страна и „500” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Капецитабин е показан за лечение на:

- за адювантно лечение на пациенти след операция на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dukes) (вж. точка 5.1).
- за лечение на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).
- за първа линия на лечение при авансирал карцином на стомаха в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1).



- в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) за лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклин.
- като монотерапия при лечение на пациенти с локално напреднал 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

Капецитабин 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 Капецитабин от 1250 mg/m² и 1000 mg/m² са представени съответно в Таблици 1 и 2.

Дозировка

Препоръчителна дозировка (вж. точка 5.1):

Монотерапия

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

При монотерапия препоръчителната 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.

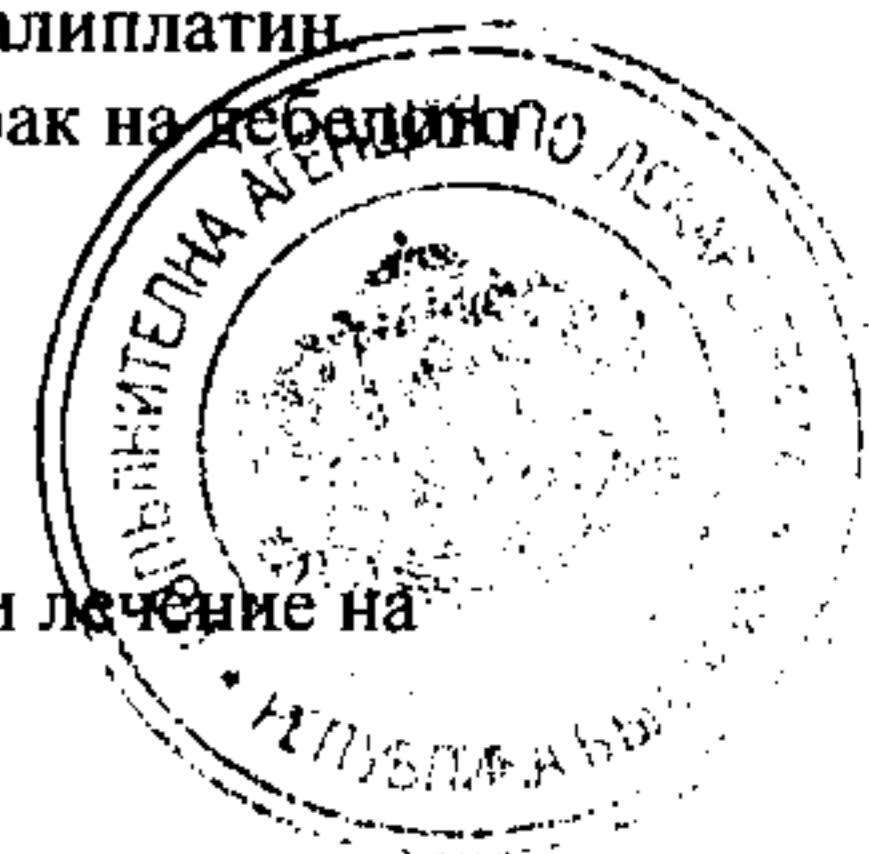
Комбинирана терапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и карцином на стомаха

При комбинирано лечение препоръчителната начална доза на 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). При комбинация с иринотекан, препоръчителната начална доза е 800 mg/m², приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7-дневен период на почивка, в комбинация с иринотекан 200 mg/m² на ден 1-ви. Включването на бевацизумаб 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 цисплатин трябва да се започне преди прилагането на цисплатин при пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатин. Препоръчва се премедикация с антиеметици съгласно кратката характеристика на продукта на оксалиплатин при пациенти, получаващи комбинацията капецитабин плюс оксалиплатин. Препоръчва се адювантно лечение в продължение на 6 месеца при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III.

Рак на млечната жлеза

В комбинация с доцетаксел препоръчителната начална доза на 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.

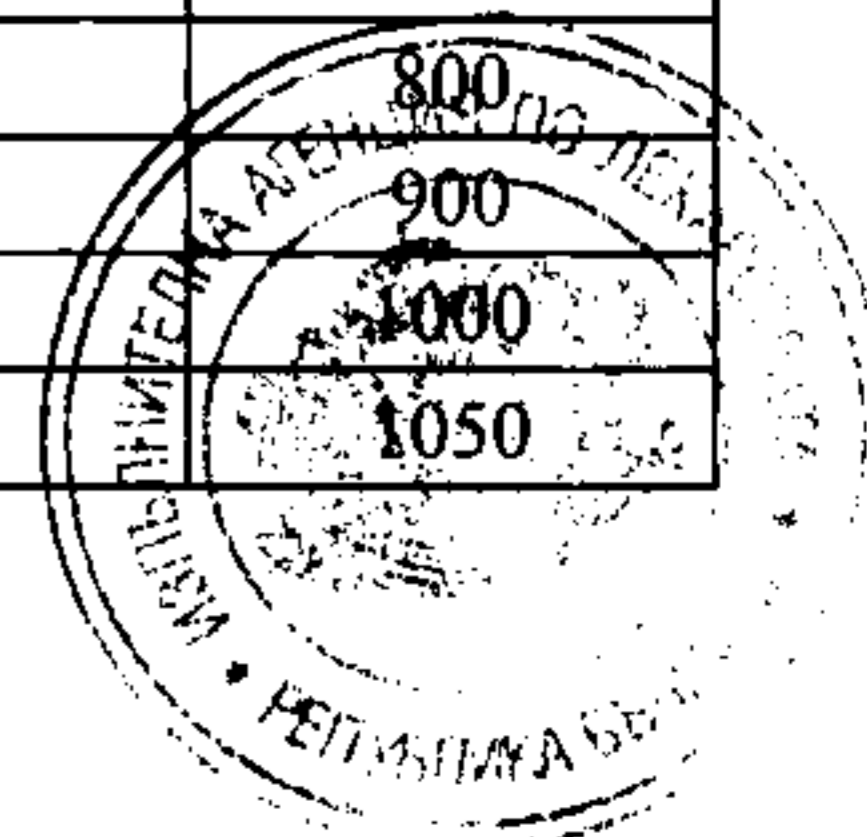
Изчисляване на дозата на капецитабин

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 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	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	2	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	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
$\geq 2,19$	2800	2	5	2150	1450

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

Ниво на доза от 1000 mg/m^2 (два пъти дневно)					
	Пълна доза 1000 mg/m^2	Брой на таблетките от 150 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	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
$\leq 1,26$	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050



≥2,19	2300	2	4	1750	1100
-------	------	---	---	------	------

Адаптиране на дозата по време на лечението:

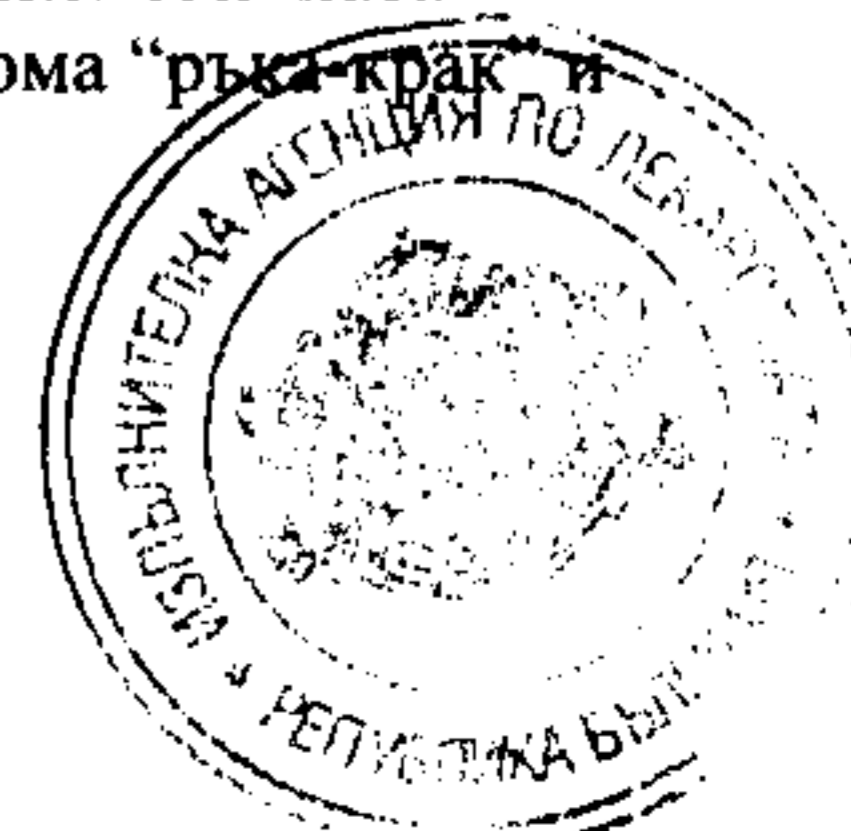
Общи положения

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
• <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 или 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 на нежелани събития (CTCAE) на Програмата за оценка на онкологичната терапия, Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.0. За синдрома "ръка-крак" и хипербилирубинемия, вж. 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 другите лекарствени продукти.

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 комбинираната 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).

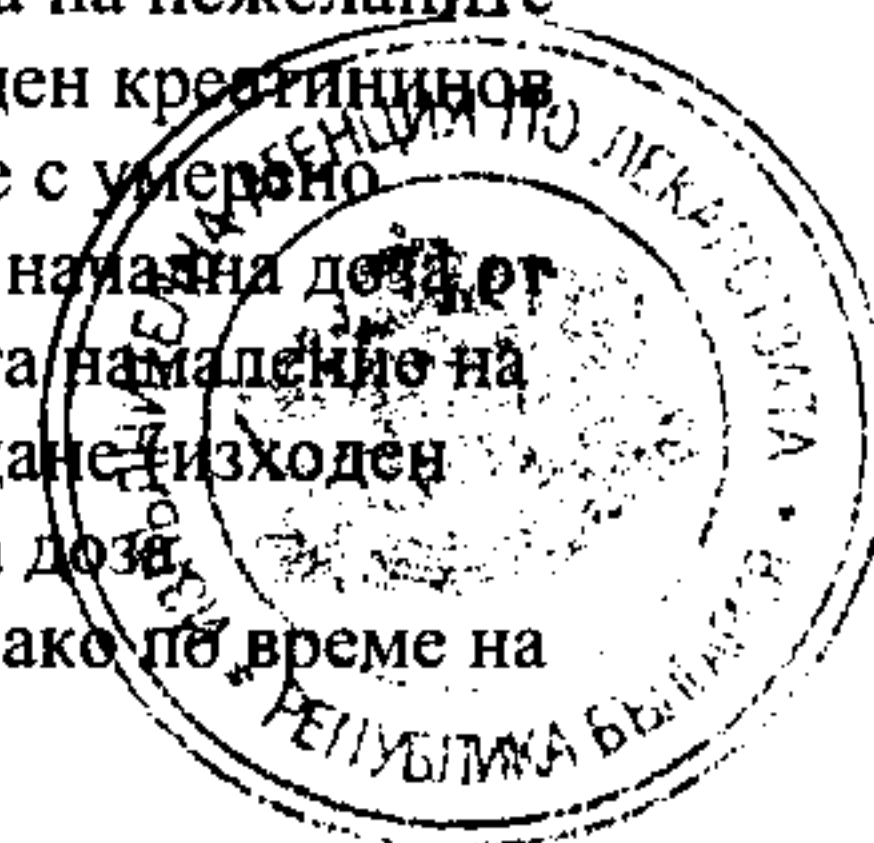
Адаптиране на дозата при специални популации:

Чернодробно увреждане

Наличните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да се препоръча адаптиране на дозата. Няма информация за приложение при чернодробно увреждане, обусловено от цироза 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 $30-50 \text{ ml/min}$) 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/m^2 . При пациенти с умерено изходно бъбречно увреждане не се налага намаляване на дозата при начална доза от 1000 mg/m^2 . При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс $51-80 \text{ ml/min}$) 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, като 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, капецитабин 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)

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.

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Капецитабин таблетки трябва да се поглъщат цели с вода до 30 минути след хранене. Капецитабин таблетки не трябва да се разтрошават или чупят.

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.
- Известен пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД) (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).
- Скорошно или съпътстващо лечение с бривудин (вж. точка 4.4 и 4.5 за взаимодействия лекарство-лекарство).
- Ако има противопоказания към някои 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

Дозолимитиращата токсичност включва диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдром “ръка-крак” (кожна реакция “ръка-крак”, палмарно-плантарна еритродизестезия). Довечето



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 и 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 веднага при появата ѝ. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане или диария може бързо да се дехидратират. Дехидратацията може да доведе до остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с вече нарушена бъбречна функция, или когато капецитабин се прилага едновременно с известни нефротоксични лекарствени продукти. Острата бъбречна недостатъчност в резултат на дехидратация може да бъде потенциално летална. 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).

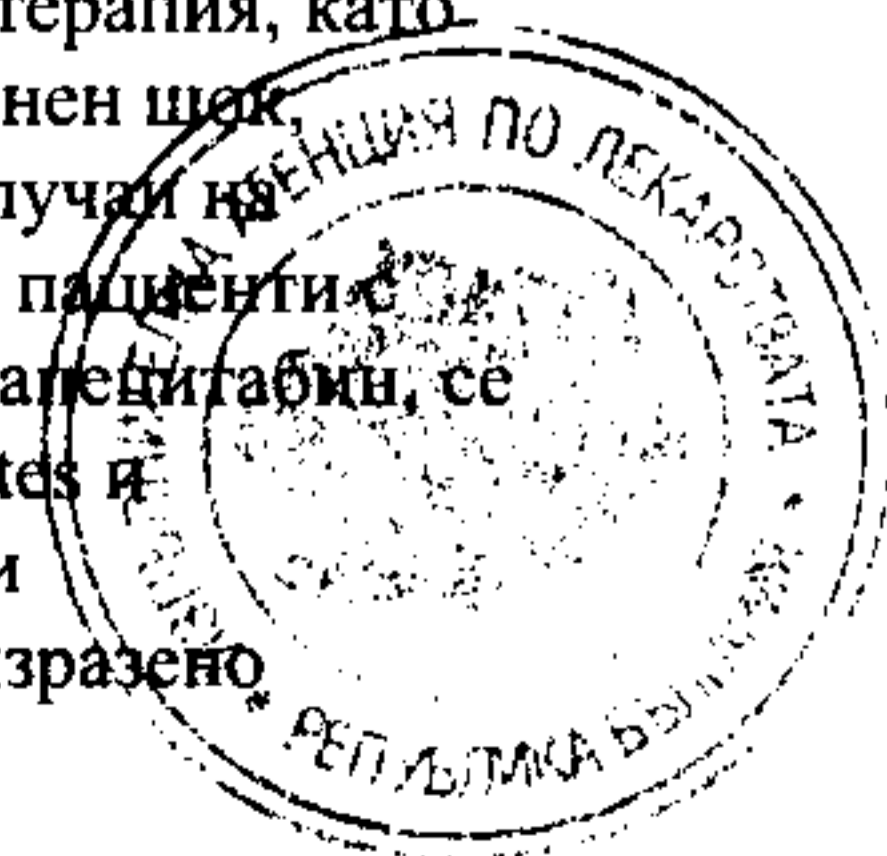
Синдром "ръка-крак" (известен също и като кожна реакция "ръка-крак" или палмарно-плантарна еритродизестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия). Синдромът "ръка-крак" степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или 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. Персистиращ или тежък синдром "ръка-крак" (степен 2 и по-висока) може евентуално да доведе до загуба на пръстовите отпечатьци, което би могло да повлияе на идентифицирането на пациента. 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 цисплатин 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 ефикасността на цисплатин. Има известни доказателства, че декспантенол е ефективен за профилактика на синдрома „ръка-крак“ при пациенти, лекувани с капецитабин.

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 проучване за взаимодействия с прилагане на единични дози варфарин е наблюдавано значително повишение на средната площ под кривата (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, произведен на кумарина, трябва да се проследява стриктно отговорът на антикоагуланта (Международно нормализирано съотношение (INR) или протромбиновото време) и дозата на антикоагуланта да се коригира съответно (вж. точка 4.5).

Бривудин. Бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с капецитабин. Съобщени са случаи с летален изход след такова лекарствено взаимодействие. Трябва да има най-малко 4-седмичен период на изчакване между края на лечение с бривудин и началото на лечение с капецитабин. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.5). При случайно приложение на бривудин при пациенти, които се лекуват с капецитабин, трябва да се вземат ефективни мерки за намаляване токсичността на капецитабин. Препоръчва се незабавна хоспитализация. Трябва да се предприемат всички мерки за предотвратяване на системни инфекции и дехидратация.

Чернодробно увреждане. Поради липсата на данни по отношение на безопасността и ефикасността 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 $> 3,0 \times \text{ULN}$ (Горна граница на нормата) 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. точки 4.2 и 4.3).

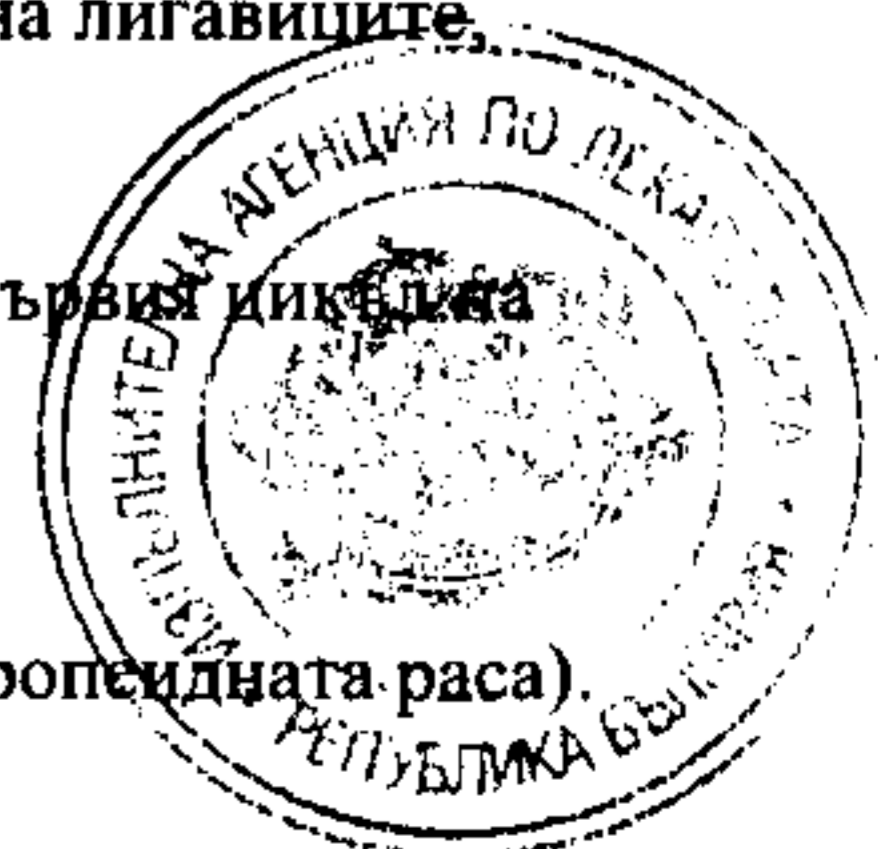
Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД):

Активността на ДПД е скоростоопределяща за катаболизма на 5-флуороурацил (вж. точка 5.2). Поради това пациентите с дефицит на ДПД са с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидините, включително, например, стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност.

Токсичността, свързана с дефицит на ДПД, обикновено възниква по време на първия цикъл на лечение или след повишаване на дозата.

Пълен дефицит на ДПД

Пълният дефицит на ДПД се среща рядко (при 0,01-0,5% от популацията на европейската раса).



Пациентите с пълен дефицит на ДПД са с висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с капецитабин (вж. точка 4.3).

Частичен дефицит на ДПД

Изчислено е, че частичният дефицит на ДПД засяга 3-9% от популацията на европейската раса. Пациентите с частичен дефицит на ДПД са с повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се има предвид използването на намалена начална доза за ограничаване на тази токсичност. Дефицитът на ДПД трябва да се разглежда като показател, който трябва да се има предвид във връзка с други рутинни мерки при намаляване на дозата. Първоначалното намаляване на дозата може да повлияе на ефикасността на лечението. При липса на сериозна токсичност следващите дози може да се повишат при внимателно наблюдение.

Изследване за дефицит на ДПД

Препоръчва се изследване на фенотипа и/или генотипа преди започване на лечение с капецитабин, въпреки несигурността по отношение на оптималните методологии на изследване преди лечението. Трябва да се вземат предвид приложимите клинични ръководства.

Генотипно охарактеризиране на дефицита на ДПД

При изследване преди лечението за откриване на редки мутации на гена DPYD може да се установят пациенти с дефицит на ДПД.

Четири варианта на DPYD с.1905+1G>A [известен също като DPYD*2A], с.1679T>G [DPYD*13], с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3 може да са причина за пълна липса или намаление на ензимната активност на ДПД. Други редки варианти може също да са свързани с повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност.

Известно е, че някои хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена DPYD (напр. комбинации на четирите варианта с най-малко един алел на с.1905+1G>A или с.1679T>G) предизвикват пълна или почти пълна липса на ензимна активност на ДПД.

Пациентите с определени хетерозиготни варианти на DPYD (включително варианти с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) имат повишен риск от поява на тежка токсичност, при лечение с флуоропиримидини.

Честотата на наличие на хетерозиготен генотип с.1905+1G>A в гена DPYD при пациенти от европейската раса е около 1%, 1,1% за с.2846A>T, 2,6-6,3% за вариантите с.1236G>A/НарВ3 и от 0,07 до 0,1% за с.1679T>G.

Данните за честотата на четирите варианта на DPYD в други популации, различни от европейската раса, са ограничени. Понастоящем се счита, че четирите варианта на DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) практически отсъстват в популации от африкански (афро-американски) или азиатски произход.

Фенотипно охарактеризиране на дефицита на ДПД

За фенотипно охарактеризиране на дефицита на ДПД се препоръчва преди лечението да се измерят нивата на ендогенния субстрат на ДПД урацил (U) в плазмата.

Повишените концентрации на урацил преди лечението са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки наличието на известна несигурност по отношение на праговите стойности на урацил, определящи пълен и частичен дефицит на ДПД, ниво на урацил в кръвта $\geq 16 \text{ ng/ml}$ и $< 150 \text{ ng/ml}$ трябва да се счита показателно за частичен дефицит на ДПД, което е свързано с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини. Ниво на урацил в кръвта $\geq 150 \text{ ng/ml}$ трябва да се счита показателно за пълен дефицит на ДПД и е свързано с риск от животозастрашаваща или летална токсичност, свързана с флуоропиримидини.

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 клиничен начин.

Тежки кожни реакции: Капецитабин може да предизвика тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Приложението на капецитабин трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които получат тежка кожна реакция по време на лечението.

Тъй като този лекарствен продукт съдържа лактоза, безводна, като помощно вещество, пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Капецитабин таблетки не трябва да се разтрошават или чупят. В случай на експозиция от страна на пациента или лицето, което се грижи за него, на разтрошени или счупени Капецитабин таблетки могат да възникнат нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.8).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

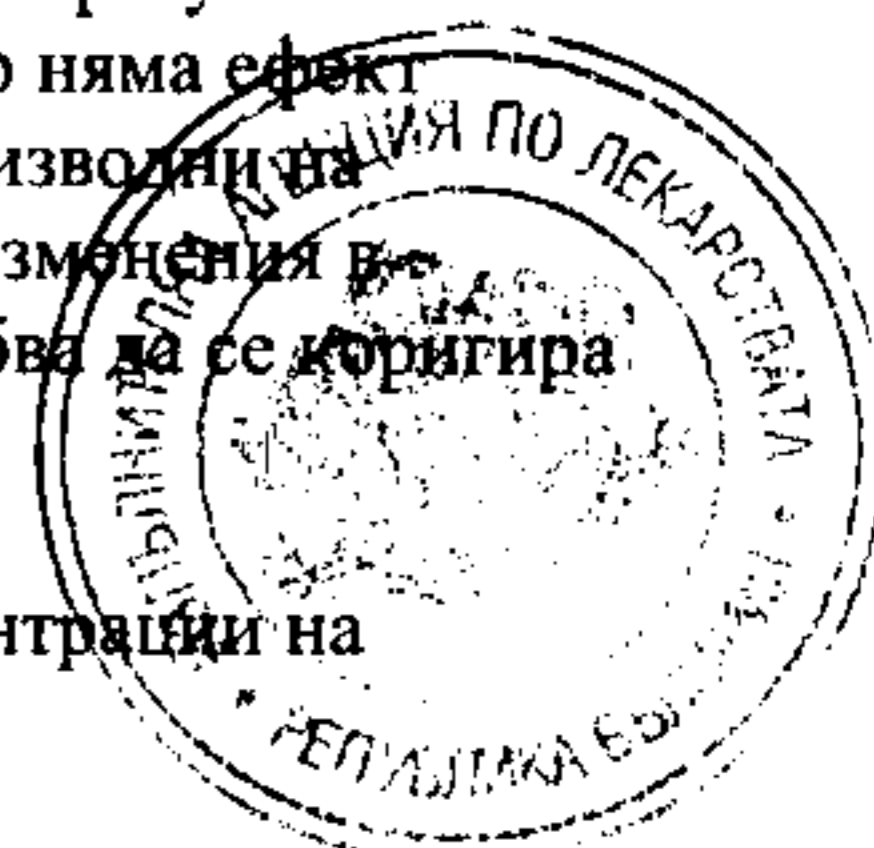
Взаимодействия с други лекарствени продукти:

Бривудин: Описано е клинично значимо взаимодействие между бривудин и флуоропиримидини (напр. капецитабин, 5-флуороурацил, тегафур), което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от бривудин. Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално летално. Поради това бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.4). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечение с бривудин и началото на лечение с капецитабин. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза капецитабин.

Субстрати на цитохром P-450 2C9: Освен с варфарин, не са провеждани официални проучвания за взаимодействията 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 взаимодействието 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 проучване 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 метаболизмът 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/фолиева киселина: Проучване 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 (МПД) на капецитабин, приложена самостоятелно интермитентно, е 3000 mg/m^2 на ден и само 2000 mg/m^2 на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно). Може да се наблюдава засилена токсичност при преминаване от 5-FU/LV към схема с капецитабин. Това може да е от значение също при добавяне на фолиева киселина за дефицит на фолиева киселина поради сходство между фолиновата киселина и фолиевата киселина.

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); няма наблюдаван ефект върху трите главни метаболита (5'-DFUR, 5-FU и FBAL).

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

Интерферон алфа: Максималната поносима доза (МПД) на капецитабин е 2000 mg/m^2 на ден, когато се комбинира с интерферон алфа - 2a (3 MIU/m^2 дневно) в сравнение с 3000 mg/m^2 на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

Лъчелечение: МПД на капецитабин, приложен самостоятелно по интермитентна схема, е 3000 mg/m^2 на ден, докато при комбиниране с лъчелечение при рак на дебелото черво, МПД на капецитабин е 2000 mg/m^2 на ден, като се използва или непрекъснатата схема или прием всеки ден от понеделник до петък при 6-седмичен курс на лъчелечение.

Оксалиплатин: 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 оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб.

Бевацизумаб: Не е наблюдаван клинично значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетичните показатели на капецитабин или неговите метаболити при наличие на оксалиплатин.

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 безопасност и ефикасност се основават на прилагане с храна, се препоръчва капецитабин да се приема с храна. Прилагането с храна намалява скоростта на абсорбция 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 лечение и в продължение



на 6 месеца след приема на последната доза капецитабин трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

Въз основа на находките за генетична токсичност, пациенти мъже с партньорки с репродуктивен потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на 3 месеца след приема на последната доза капецитабин.

Бременност

Няма клинични проучвания 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. Не са провеждани проучвания за оценка на въздействието на капецитабин върху образуването на кърма или наличието му в нея при хора. При лактиращи мишки са установени значителни количества капецитабин и негови метаболити в млякото. Тъй като потенциалът за увреждане на кърмачето е неизвестен, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с капецитабин и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза.

Фертилитет

Липсват 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 за контрол на раждаемостта, за да избегнат забременяване за периода на проучването и за приемлив последващ период.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

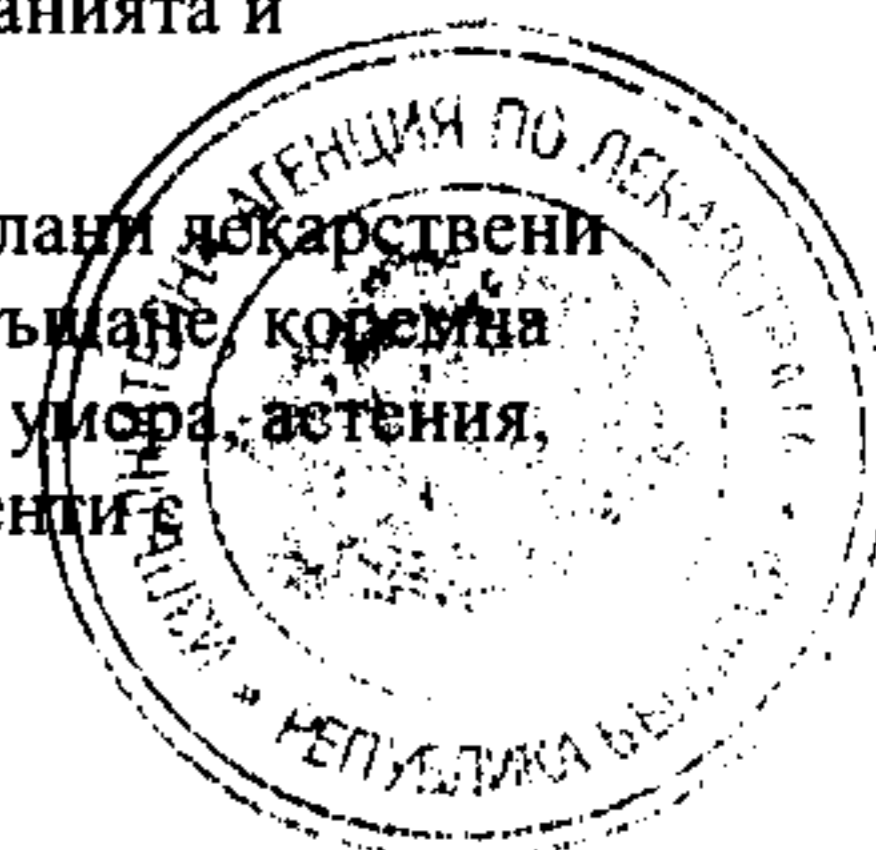
Капецитабин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Капецитабин може да предизвика замаяване, умора и гадене.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3000 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 проучвания, включително дизайна на проучванията 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.



Табличен списък на нежелани 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 честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, 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 проучвания, включващи над 1900 пациенти (проучвания 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 Всички степени	Чести Всички степени	Нечести Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
<i>Инфекции и инфекстации</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 - добро- качествени, 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	

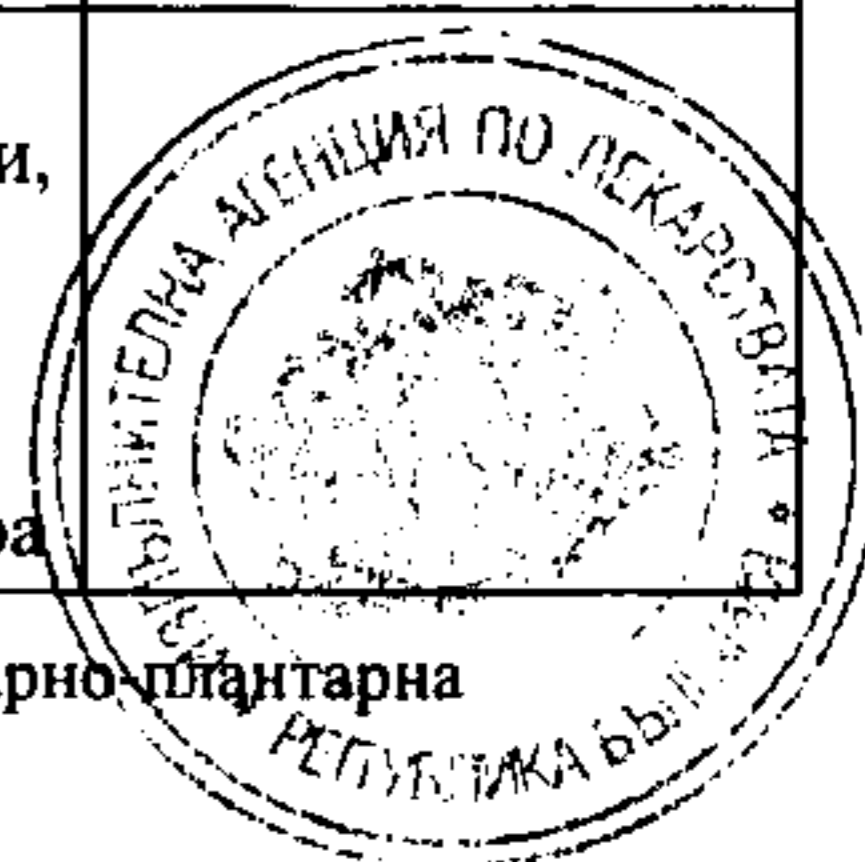


Нарушения на имунната система	-	-	Свръхчувствителност	Ангиоедем (редки)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация, Намалено тегло	Диабет, Хипокалиемия, Нарушения на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия	
Психични нарушения	-	Безсъние, Депресия	Състояние на объркване, Пристъпи на паника, Потиснато настроение, Намаление на либидото	
Нарушения на нервната система	-	Главоболие, Летаргия, Замайване, Парестезия, Дизгеузия	Афазия, Нарушение на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения в равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия	Токсична левкоенцефалопатия (много редки)
Нарушения на очите	-	Засилено сълзотечение, Конюнктивит, Очно дразнене	Намалена зрителна острота, Диплопия	Стеноза на слъзния канал (редки), Нарушения на роговицата (редки), Кератит (редки), Точковиден кератит (редки)
Нарушения на ухото и лабиринта	-	-	Световъртеж, Болка в ушите	
Сърдечни нарушения	-	-	Нестабилна ангина, Ангина пекторис, Миокардна исхемия/ инфаркт, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Сърцебиене	Камерно мъждене (редки), Удължаване на QT интервала (редки), Torsade de pointes (редки), Брадикардия (редки), Вазоспазъм (редки)
Съдови нарушения	-	Тромбофлебит	Дълбока венозна тромбоза, Хипертония, Петехии, Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробен емболизъм, Пневмоторакс, Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие	



Стомашно-чревни нарушения	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	
Хепатобилиарни нарушения	-	Хипербилирубинемия, Отклонения в чернодробните функционални тестове	Жълтеница	Чернодробна недостатъчност (редки), Холестатичен хепатит(редки)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на палмарно-плантарна еритро-дизестезия**	Обрив, Алоpecia, 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, Синдром на радиационна памет	Кожен лупус еритематозус (редки), Тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (много редки) (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	-	Болка в крайниците, Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите, Болка на лицето, Мускулно-скелетна скованост, Мускулна слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урината, Хематурия, Ноктурия, Повишение на креатинина в кръвта	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	-	-	Вагинален кръвоизлив	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, Астения	Пирексия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите	Оток, Студени тръпки, Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура	

** Въз основа на постмаркетинговия опит, персистиращ или тежък синдром на палмарно-плантарна



еритродизестезия може евентуално да доведе до загуба на пръстовите отпечатьци (вж. точка 4.4)

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).

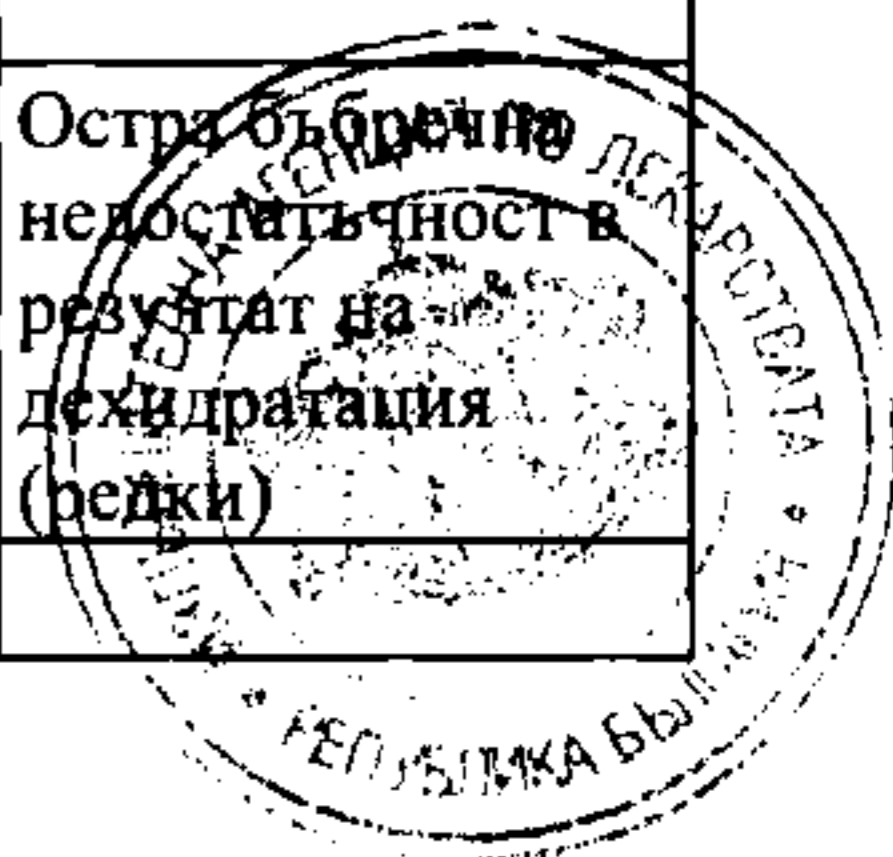
Някои от НЛР са реакции, наблюдавани често при лекарствен продукт от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия при доцетаксел или оксалиплатин, хипертония, наблюдавана при бевацизумаб). Не може обаче да се изключи обостряне при терапия с капецитабин.

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 Всички степени	Чести Всички степени	Редки/Много редки (Пост-маркетингов опит)
Инфекции и инфестации	-	Херпес зостер, Инфекция на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекция на горните дихателни пътища, Ринит, Грип, +Инфекция, Херпес на устата	
Нарушения на кръвта и лимфната система	+Неутропения, +Левкопения, +Анемия, +Неутропенична треска, Тромбоцитопения	Потискане на костния мозък, +Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система	-	Свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит	Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагнезиемия, Хипокалциемия, Хипергликемия	
Психични нарушения	-	Нарушение на съня, Тревожност	



Нарушения на нервната система	Парестезия, Дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дизгеузия, Главоболие	Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипоестезия	
Нарушения на очите	Засилено сълзотечение	Зрителни нарушения, Сухота в очите, Болка в очите, Увреждане на зрението, Замъглено зрение	
Нарушения на ухото и лабиринта	-	Шум в ушите, Понижение на слуха	
Сърдечни нарушения	-	Предсърдно мъждене, Миокардна исхемия/ инфаркт	
Съдови нарушения	Оток на долните крайници, Хипертония, +Емболизъм и тромбоза	Зачервяване на лицето, Хипотония, Хипертонична криза, Горещи вълни, Флебит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Възпалено гърло, Дизестезия на фаринкса	Хълцане, Фаринголарингеална болка, Дисфония	
Стомашно-чревни нарушения	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	
Хепатобилиарни нарушения	-	Нарушение на чернодробната функция	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алоpecia, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризмус, Мускулна слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	-	Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия	Остра бъбречна недостатъчност в резултат на дехидратация (редки)
Общи нарушения	Пирексия, Слабост,	Възпаление на лигавиците, Болка	



и ефекти на мястото на приложение	+ Летаргия, Температурна непоносимост	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	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	-	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 някои от големите комбинирани клинични изпитвания.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром ръка-крак (вж. точка 4.4):

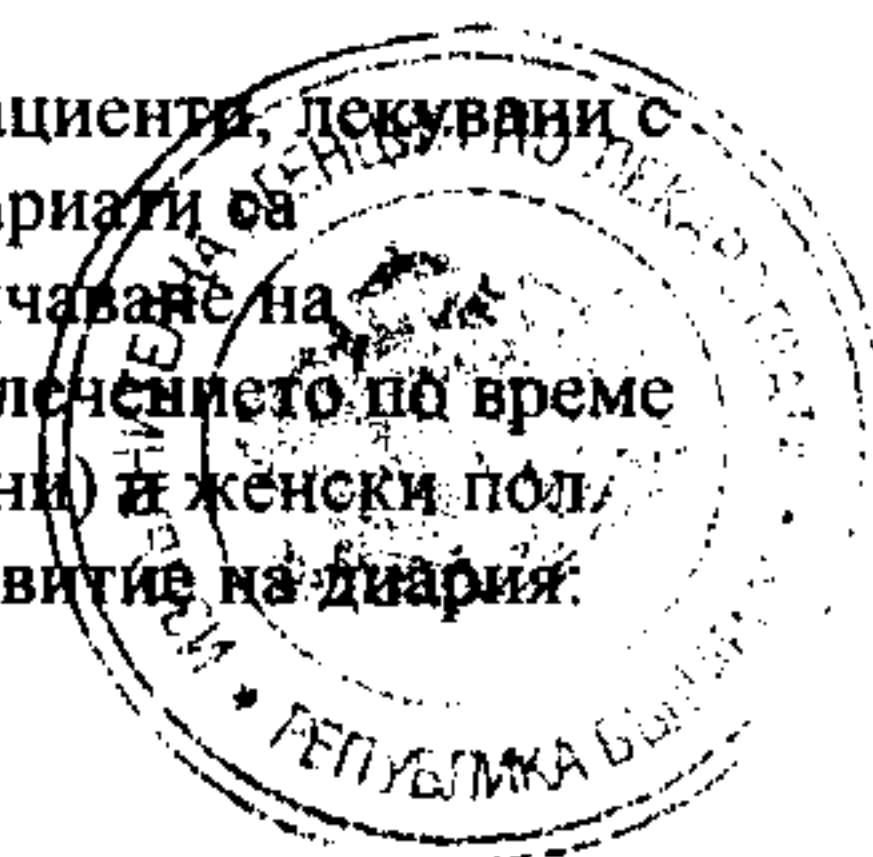
За капецитабин в доза 1250 mg/m² два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици е наблюдаван синдром ръка-крак (СР-К) от всички степени с честота от 53% до 60% по време на клиничните изпитвания с капецитабин като монотерапия (обхващащи проучвания като адювантна терапия при рак на дебелото черво, лечение на метастазирал колоректален карцином и лечение на рак на млечната жлеза). Честота от 63% е наблюдавана в рамото 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 изпитвания 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 СР-К (всички степени) възниква при 2066 (43%) пациенти след медианно време от 239 дни [95% доверителен интервал (CONFIDENCE INTERVAL, CI) 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани проучвания следните ковариати са статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на СР-К: 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 проучването (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 изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани проучвания 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 проучването (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 таблици 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 таблици 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%.

Експозиция на разтрошени или счупени таблетки капецитабин:

Следните нежелани лекарствени реакции се съобщават при експозиция на разтрошени или счупени таблетки капецитабин: дразнене на очите, подуване на очите, кожен обрив, главоболие, парестезия, диария, гадене, дразнене на стомаха и повръщане.

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 изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани проучвания 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 изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани проучвания 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.

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

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: цитостатик (антиметаболит), АТС код: L01BC06

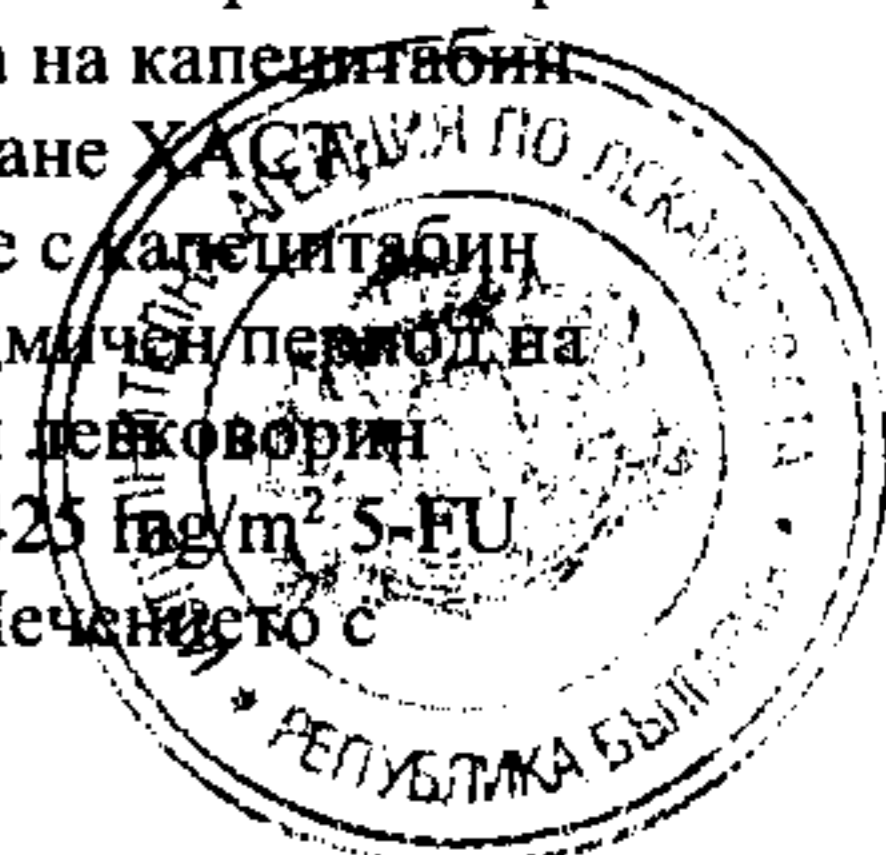
Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния агент 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира чрез няколко ензимни стъпала (вж. точка 5.2). Ензимът, който участва в крайното превръщане в 5-FU - тимидин фосфорилаза (ThyPase), 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 XAST-01, M66001). При това изпитване 1987 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m² 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/m² левковорин i.v., последван от 425 mg/m² 5-FU болус интравенозно, в дни 1 до 5, през 28 дни в продължение на 24 седмици). Лечението с



капецитабин е било поне еквивалентно на i.v. 5-FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване при популацията според протокола (коefficient на риск 0,92; 95% CI 0,80 - 1,06). В цялата рандомизирана популация тестовете за разлика между капецитабин и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване 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. Медианата на проследяване по време на анализа е била 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 държава. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване (коefficient на риска (HAZARD RATIO, HR): 0,849; 95% CI 0,739 - 0,976; p = 0,0212), както и на общата преживяемост (коefficient на риск: 0,828; 95% CI 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

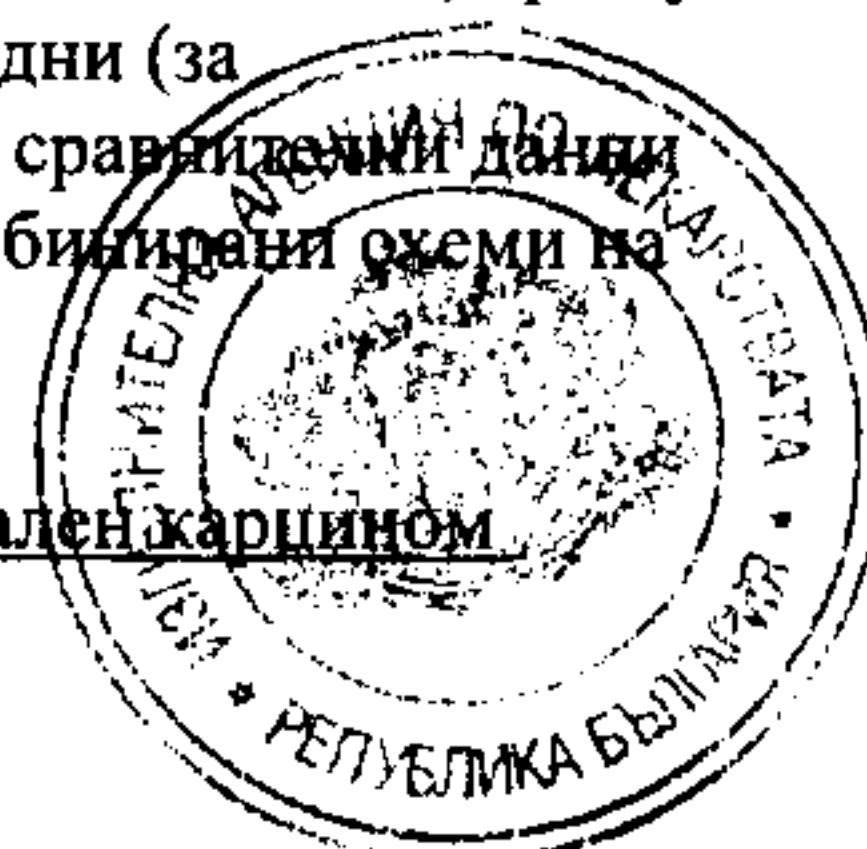
Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (C по Dukes) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (проучване NO16968). В това клинично изпитване, 944 пациенти са рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатин (130 mg/m² интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 пациенти са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за преживяемост без заболяване (DISEASE-FREE SURVIVAL, DFS) при популацията, подложена на лечение (ITT 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 обща преживяемост (OVERALL SURVIVAL, 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 ITT 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 Mayo: 20 mg/m² левковорин интравенозно, последван от 425 mg/m² 5-FU болус интравенозно, 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 Mayo); p < 0,0002. Медианата на времето до прогресиране е била 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на лечение на Mayo). Медианата на преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) срещу 391 дни (схема на лечение на Mayo). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин при колоректален карцином в сравнение с комбинираните схеми на лечение от първа линия.

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

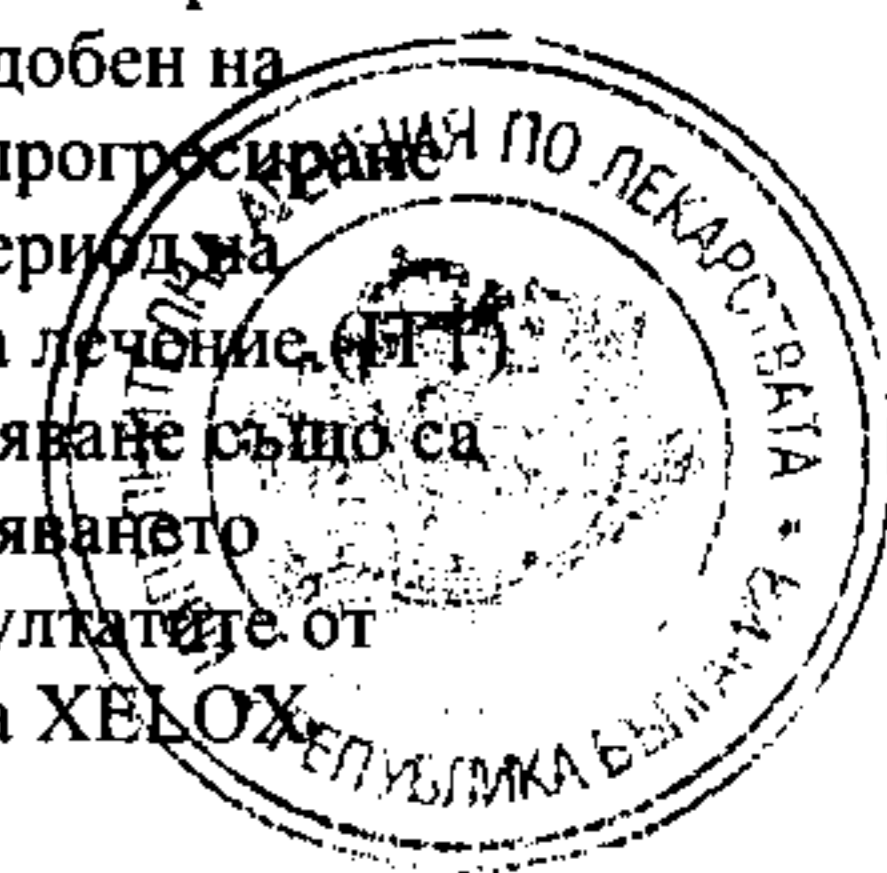


Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III (NO16966) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб за лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. Проучването се състои от две 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 6 схемите на лечение.

Таблица 6 Схеми на лечение в проучване NO16966 (МКРК)

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

При общото сравнение е доказана не по-малка ефикасност 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 ITT популацията (вж. Таблица 7). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица 7). 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 популацията, подложена на лечение (ITT), е 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в Таблица 7. Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (PROGRESSION-FREE SURVIVAL, PFS) с лечение, обаче, не потвърждава резултатите от общия анализ на PFS и общата преживяемост (OS): коефициент на риск (HR) на XELOX



спрямо FOLFOX-4 е 1,24 с 97,5%, доверителен интервал (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 PFS с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

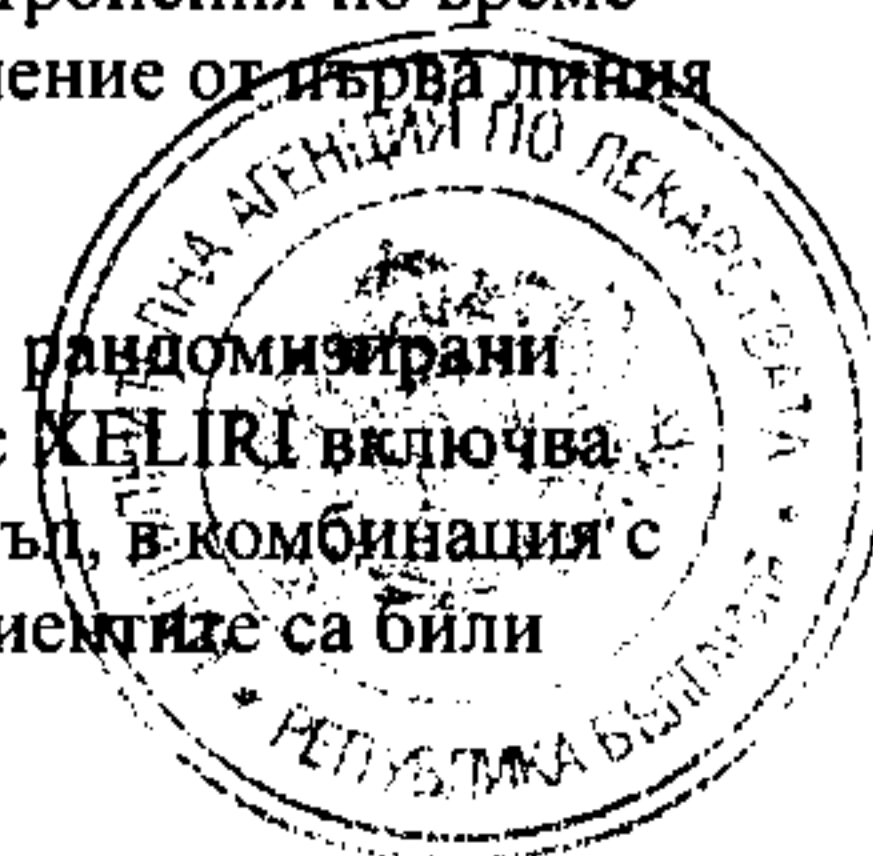
Таблица 7 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично проучване NO16966

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

* ERP= популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване в клиничното изпитване; **ITT= популация, подложена на лечение (intent-to-treat/ITT популация)

В едно рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III (CAIRO) е проучена употребата на капецитабин с начална доза 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 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 оксалиплатин (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 оксалиплатин (130 mg/m² на ден 1-ви). Всички цикли на лечение са прилагани през интервал от 3 седмици. При лечението от първа линия медианата на преживяемост без прогресия в популацията, подложена на лечение (ITT) 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. Това обаче е било свързано с повишен риск от стомашночревна токсичност и неутропения по време на лечение от първа линия с XELIRI (съответно 26% за XELIRI и 11% за лечение от първа линия с капецитабин).

Направено е сравнение между XELIRI и 5-FU + иринотекан (FOLFIRI) в три рандомизирани проучвания при пациенти с метастазирал колоректален карцином. Схемата с XELIRI включва капецитабин 1000 mg/m² два пъти дневно от ден 1 до 14 от триседмичен цикъл, в комбинация с иринотекан 250 mg/m² на ден 1-ви. В най-голямото проучване (BICC-C) пациентите са били



рандомизирани да получават открито FOLFIRI (n=144), 5-FU болус (mIFL) (n=145) или XELIRI (n=141) и допълнително са рандомизирани на двойносляпо лечение с целекоксиб или плацебо. Медианата на PFS е 7,6 месеца за FOLFIRI, 5,9 месеца за mIFL (p=0,004 за сравнението с FOLFIRI) и 5,8 месеца за XELIRI (p=0,015). Медианата на OS е 23,1 месеца за FOLFIRI, 17,6 месеца за mIFL (p=0,09) и 18,9 месеца за XELIRI (p=0,27). Пациентите, лекувани с XELIRI, са получили много повече прояви на стомашночревна токсичност в сравнение с FOLFIRI (диария: 48% за XELIRI и 14% за FOLFIRI).

В проучването EORTC пациентите са били рандомизирани да получават открито FOLFIRI (n=41) или XELIRI (n=44), с допълнително рандомизиране на двойносляпо лечение с целекоксиб или плацебо. Медианите на PFS и обща преживяемост (OS) са били по-малки за XELIRI срещу FOLFIRI (PFS 5,9 срещу 9,6 месеца и OS 14,8 срещу 19,9 месеца), в допълнение на което е била съобщена много по- висока честота на диария при пациенти, получаващи XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

В проучването, публикувано от Skof и др., пациентите са били рандомизирани да получават или FOLFIRI, или XELIRI. Честотата на съвкупния отговор на лечението е била 49% в рамото на XELIRI и 48% в рамото на FOLFIRI (p=0,76). В края на лечението 37% от пациентите в рамото на XELIRI и 26% от пациентите в рамото на FOLFIRI, са били без доказателства за заболяването (p=0,56). Токсичността е била подобна между лечението с изключение на неутропения, която е била съобщавана по-често при пациентите на FOLFIRI.

Monatgnani и др. използват резултатите от горепосочените три проучвания, за да предоставят общ анализ на рандомизираните проучвания, сравняващи схемите FOLFIRI и XELIRI за лечение на МКРК. Значително намаляване на риска от прогресия е свързано с FOLFIRI (HR, 0,76; 95%CI, 0,62-0,95; P <0,01), отчасти в резултат на лоша поносимост към използвания режим XELIRI.

Данните от рандомизирано клинично проучване (Souglakos и др., 2012), сравняващо схемите FOLFIRI + бевацизумаб с XELIRI + бевацизумаб, не показват значими разлики по отношение на PFS или OS между лечението. Пациентите са рандомизирани да получават FOLFIRI плюс бевацизумаб 5 mg/kg (рамо-А, n=167) или XELIRI плюс бевацизумаб 7,5 mg/kg (рамо-Б, n=166). В рамо-Б по схемата XELIRI са използвани дози капецитабин 1000 mg/m² два пъти дневно за 14 дни + иринотекан 250 mg/m² на ден 1-ви. Медианата на преживяемост без прогресия (PFS) е 10,0 и 8,9 месеца; p=0,64, общата преживяемост е 25,7 и 27,5 месеца; p=0,55 и честотата на отговор е 45,5 и 39,8%; p=0,32 съответно за FOLFIRI-Бев и XELIRI-Бев. Съобщена е значимо по-висока честота на диария, фебрилна неутропения и кожни реакции ръка - крак при пациентите, лекувани с XELIRI + бевацизумаб, отколкото при пациентите лекувани с FOLFIRI + бевацизумаб, със значително увеличено отлагане на лечението, намаляване на дозите и преустановяване на лечението.

Данните от многоцентрово, рандомизирано контролирано проучване фаза II (AIO KRK 0604) подкрепя употребата на капецитабин при начална доза от 800 mg/m² за 2 седмици на всеки 3 седмици в комбинация с иринотекан и бевацизумаб като първа линия на лечение на пациенти с метастатичен колоректален рак. 120 пациенти са били рандомизирани на модифициран XELIRI режим с капецитабин (800 mg/m² два пъти дневно за две седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), иринотекан (200 mg/m² като 30 минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като 30 до 90 минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици); 127 пациенти са били рандомизирани на лечение с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно за две седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), оксалиплатин (130 mg/m² като 2-часова инфузия на ден 1-ви на 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като 30 до 90-минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици).

След средна продължителност на проследяването за проучваната популация 26,2 месеца, отговорите към лечението са показани по-долу:

Таблица 8 Ключови резултати за ефикасност за проучването AIO KRK

	XELOX + бевацизумаб	Модифициран	Коефициент на риск
--	----------------------------	--------------------	---------------------------



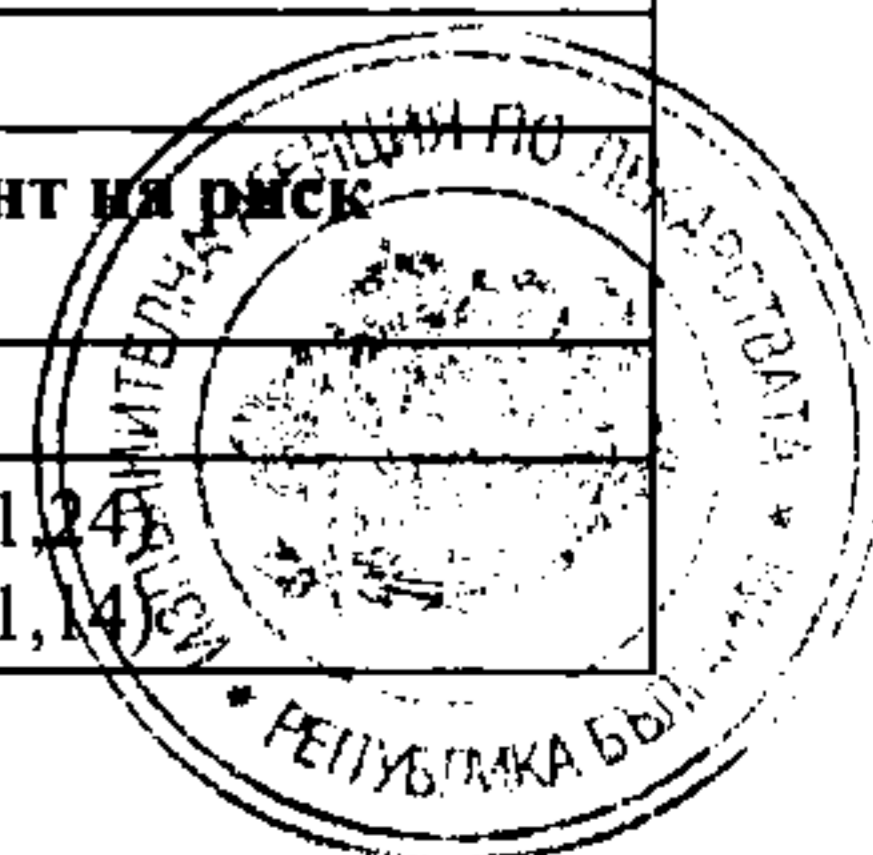
	(ITT: N=127)	XELIRI+ бевацизумаб (ITT: N= 120)	95% CI P стойност
Преживяемост без прогресия след 6 месеца			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
Медиана на преживяемост без прогресия			
ITT	10,4 месеца	12,1 месеца	0,93
95% CI	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 P=0,30
Медиана на обща преживяемост			
ITT	24,4 месеца	25,5 месеца	0,90
95% CI	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 P=0,45

Комбинирана терапия при лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III (N016967) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатин 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 прилагане на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) направете справка в Таблица 6. Доказано е, че XELOX има не по-малка ефикасност от FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията според протокола и популацията, подложена на лечение (ITT) (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 популацията, подложена на лечение (ITT), е било 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 проучване N016967

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Популация	Медиана на времето 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			
Популация	Медиана на времето до събитието (дни)		Коефициент на риск (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=популация, подложена на лечение

Авансирал карцином на стомаха:

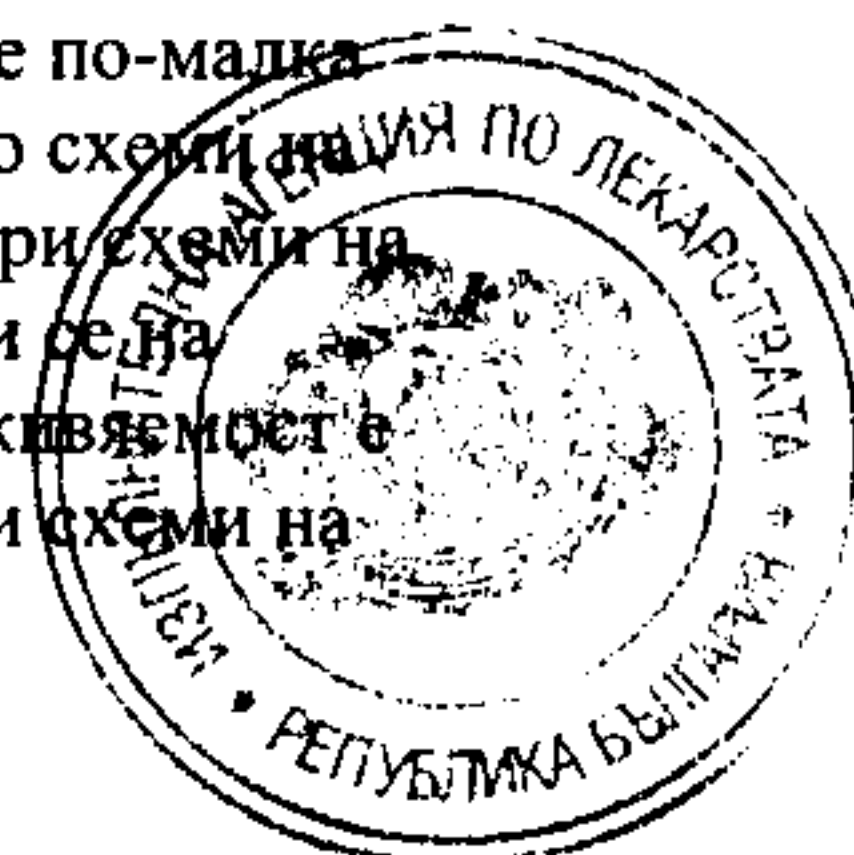
Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (ML17032). В това изпитване 160 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин (1000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 7-дневен период на почивка) и цисплатин (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 цисплатин (80 mg/m² под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици).

Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатин са били не по-малко ефикасни от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатин по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95% CI 0,63 - 1,04). Медианата на преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатин) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатин). Коефициентът на риск за продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е подобен на коефициента на риска за преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95% CI 0,64 - 1,13). Медианата на продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатин) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатин).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово проучване фаза III, сравняващо лечението с капецитабин с 5-FU и оксалиплатин с цисплатин 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), цисплатин (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), цисплатин (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), оксалиплатин (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).
-
- EOX: епирубицин (50 mg/m² като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатин (130 mg/m², приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и капецитабин (625 mg/m² два пъти дневно, непрекъснато).

Първичните анализи на ефикасността 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 оксалиплатин спрямо схемите на лечение, основаващи се на цисплатин (коефициент на риск 0,92; 95% CI 0,80 - 1,1). Медианата на 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.



Медианата на обща преживяемост е била 10,0 месеца при схеми на лечение на базата на цисплатин и 10,4 месеца при схеми на лечение на базата на оксалиплатин.

Капецитабин е прилаган също и в комбинация с оксалиплатин за лечение на авансирал карцином на стомаха. Проучванията 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 (проучвания 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. Медианата на времето 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. Коефициентът на риск за обща преживяемост е 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, $p = 0,0489$), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са с не по-малка ефикасност от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.

Рак на млечната жлеза:

Комбинирана терапия с капецитабин и доцетаксел при локално напреднал 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 напреднал 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 ($p = 0,0126$). Медианата на 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 ($p < 0,0001$). Медианата на времето до прогресиране е била 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). Медианата на времето до прогресиране е била 93 дни и 98 дни. Медианата на преживяемост е била 384 дни и 373 дни.

Всички показания:



Мета-анализ на 14 клинични изпитвания 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 развиват синдром ръка-крак (СРК), имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не развиват 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 капецитабин във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на право черво и ректум, аденокарцином на стомаха и рак на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капецитабин е изследвана в дозовия диапазон 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 намаляване 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 абсорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболити - 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемането заедно с храна намалява скоростта на абсорбция 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 AUC_{0-∞} в µg·h/ml са били 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3.

Разпределение:

Проучванията *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 (ДПД), 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 (ДПД) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицит на ДПД 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'-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 непроменена.

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.

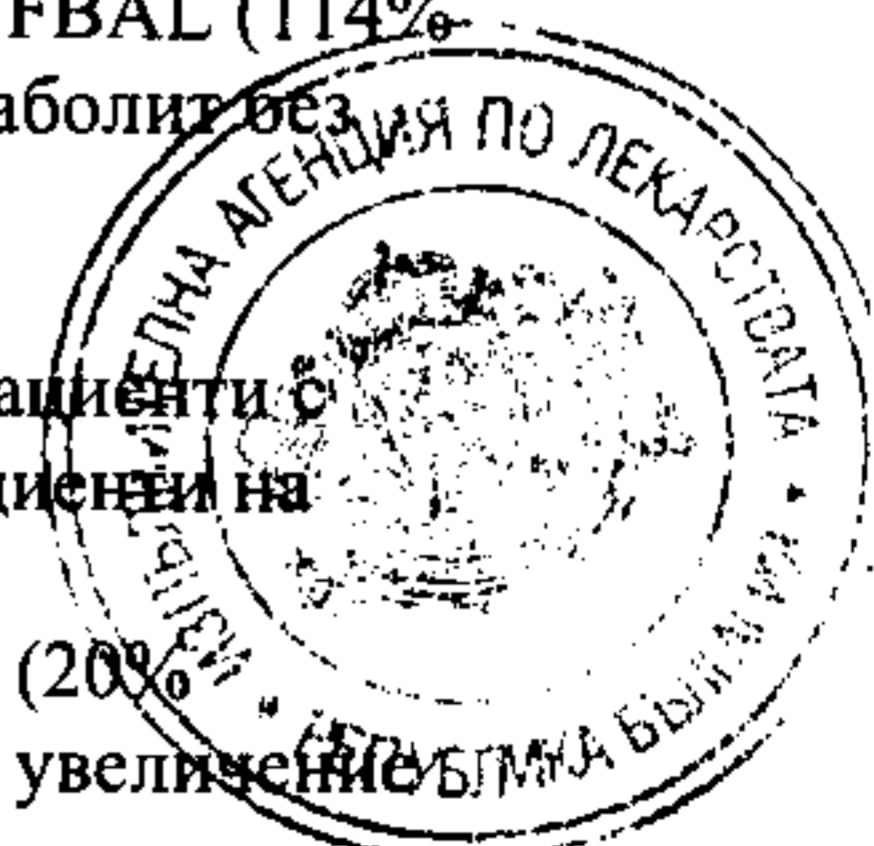
Фармакокинетика при специални популации:

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 фармакокинетично проучване при пациенти с онкологично заболяване 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 пациенти с онкологично заболяване 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.

Пациенти в старческа възраст: Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който е включвал 234 (46%) пациенти на възраст 65 години и по-възрастни, е показал, че възрастта не оказва влияние 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 бъбречната функция.

Етнически фактори: След перорално приложение на 825 mg/m² капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни, пациенти от японски произход (n = 18) са имали с около 36% по-ниска C_{max} и с 24% по-ниска AUC на капецитабин в сравнение с пациенти от европейската раса (n = 22). Пациентите от японски произход са имали също около 25% по-ниска C_{max} и 34% по-ниска AUC на FBAL спрямо пациентите от европейската раса. 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 проучванията за токсичност при многократно приложение, ежедневното перорално приложение на капецитабин при маймуни от рода *супомолгус* и при мишки, е довело до 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 от рода *супомолгус* след интравенозно въвеждане (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m² на ден).

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

При стандартните проучвания 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 проучване 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 проучвания за тератогенност и ембриотоксичност при 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:

Лактоза, безводна
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Талк
Титанов диоксид (E171)



Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Капецитабин Зентива к.с филмирани таблетки са опаковани в прозрачни блистери от PVC/PVDC – алуминиево фолио.

Съдържание на опаковката:

Капецитабин Зентива к.с 150 mg филмирани таблетки

Блистерна опаковка: 60 филмирани таблетки (6 блистера по 10 таблетки).

Капецитабин Зентива к.с 500 mg филмирани таблетки

Блистерна опаковка: 120 филмирани таблетки (12 блистера по 10 таблетки).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.,

U kabelovny 130,

Dolní Měcholupy,

102 37 Prague 10,

Чешка република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №:

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

Дата на първо разрешаване:

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

13.09.2024 г.

