

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Капецитабин Сандоз 500 mg филмирани таблетки  
Capecitabine Sandoz 500 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130158
Разрешение №	23975 / 31-10-2013
Одобрение №	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Всяка филмирана таблетка съдържа 46,0 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Розова филмирана таблетка с форма на неправилна елипса (8,4 x 16,0 mm), с надпис „500” от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Капецитабин Сандоз е показан за адювантно лечение на пациенти след оперативно лечение на рак на дебелото черво от стадий III (стадий C по Dukes) (вж. точка 5.1).

Капецитабин Сандоз е показан за лечение на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).

Капецитабин Сандоз е показан за първа линия лечение на напреднал стомашен карцином в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1).

Капецитабин Сандоз в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) е показан за лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващата терапия би трябвало да включва антрациклин. Освен това Капецитабин Сандоз е показан като монотерапия за лечение на пациенти с локално напреднал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на химиотерапия, съдържаща таксани и антрациклин, или при които не е показано продължаване на терапия с антрациклин.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение:

Капецитабин Сандоз трябва да се предписва само от квалифицирани лекари с опит в приложението на антинеопластични лекарствени продукти. Препоръчва се стриктно наблюдение по време на първия цикъл от лечението при всички пациенти.

Лечението трябва да бъде прекратено при прогресия на заболяването или ако се наблюдава непоносима токсичност. Изчисления на стандартна и намалена доза според телесната повърхност при начални дози Капецитабин Сандоз от 1 250 mg/m<sup>2</sup> и 1 000 mg/m<sup>2</sup> представени съответно в таблици 1 и 2.

#### Дозировка

Препоръчвана дозировка (вж. точка 5.1):



### Монотерапия

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

При самостоятелно приложение, препоръчваната начална доза за капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или локално напреднал или метастазирал рак на млечната жлеза е  $1\,250\text{ mg/m}^2$ , прилагана два пъти дневно (сутрин и вечер, което съответства на  $2\,500\text{ mg/m}^2$  обща дневна доза) в продължение на 14 дни, с последващ 7-дневен период на почивка. Адювантното лечение на пациенти със стадий III на рак на дебелото черво се препоръчва да продължи общо 6 месеца.

### Комбинирано лечение

**Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на стомаха**

При комбинирано лечение, препоръчваната начална доза капецитабин трябва да бъде намалена до  $800\text{--}1\,000\text{ mg/m}^2$  когато се прилага два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7-дневен период на почивка или  $625\text{ mg/m}^2$  два пъти дневно, ако се прилага непрекъснато (вж. точка 5.1). Включването на биологични лекарствени продукти в комбинираната схема не води до промяна на началната доза на Капецитабин Сандоз. Преди приложение на цисплатин на пациенти, получаващи Капецитабин Сандоз в комбинация с цисплатин, трябва да се започне премедикация за поддържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане, съгласно кратката характеристика на цисплатин. При пациенти, които са на лечение с комбинация от Капецитабин Сандоз и оксалиплатин се препоръчва премедикация с антиеметици съгласно кратката характеристика на оксалиплатин.

Адювантното лечение на пациенти с рак на дебелото черво в стадий III се препоръчва да продължи 6 месеца.

**Рак на млечната жлеза**

В комбинация с доцетаксел, препоръчваната начална доза на Капецитабин Сандоз при лечението на метастазирал рак на млечната жлеза е  $1\,250\text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 14 дни, с последващ 7-дневен период на почивка, комбиниран с доцетаксел  $75\text{ mg/m}^2$  като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици. Преди приложението на доцетаксел на пациенти, получаващи Капецитабин Сандоз в комбинация с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостеронид, като дексаметазон, съгласно кратката характеристика на доцетаксел.

### Изчисление на дозата на Капецитабин Сандоз

Таблица 1 Изчисление на стандартната и намалена доза според телесната повърхност за начална доза Капецитабин Сандоз от  $1\,250\text{ mg/m}^2$

	Дозово ниво $1\,250\text{ mg/m}^2$ (два пъти дневно)				
	Пълна доза	Брой таблетки от $150\text{ mg}$ и/или $500\text{ mg}$ на прием (приемът се извършва сутрин и вечер)		Намалена доза (75%)	Намалена доза (50%)
	$1\,250\text{ mg/m}^2$			$950\text{ mg/m}^2$	$625\text{ mg/m}^2$
Телесна повърхност ( $\text{m}^2$ )	Доза на прием (mg)	$150\text{ mg}$	$500\text{ mg}$	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



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

Таблица 2 Изчисление на стандартната и намалена доза според телесната повърхност за начална доза капецитабин от 1 000 mg/m<sup>2</sup>

	Дозово ниво 1 000 mg/m <sup>2</sup> (два пъти дневно)				
	Пълна доза  1000 mg/m <sup>2</sup>	Брой таблетки от 150 mg и/или 500 mg на прием (приемът се извършва сутрин и вечер)		Намалена доза (75%)  750 mg/m <sup>2</sup>	Намалена доза (50%)  500 mg/m <sup>2</sup>
Телесна повърхност (m <sup>2</sup> )	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤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

Токсичните прояви, които се дължат на приложението на Капецитабин Сандоз, може да се контролират със симптоматично лечение и/или промяна на дозата (прекъсване на лечението или намаляване на дозата). Ако бъде намалена веднъж, дозата не трябва да бъде повишавана отново по-късно. При прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да станат сериозни или животозастрашаващи, напр. косопад, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи при същата доза, без понижаване или прекъсване. Пациентите, които приемат Капецитабин Сандоз трябва да бъдат информирани за необходимостта да прекъснат лечението незабавно, ако възникнат умерени или тежки прояви на токсичност. Дозите на Капецитабин Сандоз, които са били пропуснати поради токсични прояви, не се заместват. При токсичност се препоръчват следните промени на дозата:

Таблица 3 Схема за намаляване дозата на Капецитабин Сандоз (3-седмичен цикъл или непрекъснато лечение)

Степени на токсичност*	Промени на дозата в рамките на един цикъл на лечение	Корекция на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• Степен 1	Поддържане на дозовото ниво	Поддържане на дозовото ниво
• Степен 2		
-1-ва проява	Прекъсва се до възстановяване до степен 0-1	100%
-2-ра проява		75%
-3-та проява		50%
-4-та проява	Окончателно преустановяване на лечението	Неприложимо



• <i>Степен 3</i>		
-1-ва проява	Прекъсва се до възстановяване до степен 0-1	75%
-2-ра проява		50%
-3-та проява	Окончателно преустановяване на лечението	Неприложимо
• <i>Степен 4</i>		
-1-ва проява	Окончателно преустановяване на лечението <i>или</i> Ако лекарят прецени, че в интерес на пациента е лечението да продължи, прекъсва се до възстановяване до степен 0-1	50%
-2-ра проява	Окончателно преустановяване на лечението	Неприложимо

\* Според Общите критерии за токсичност (версия 1) на Групата за клинични проучвания към Националния онкологичен институт на Канада (NCIC CTG) или Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) на Програмата за оценка на онкологична терапия, Националния онкологичен институт на САЩ, версия 3.0. За синдрома "ръка-крак" и хипербилирубинемия вж. точка 4.4.

#### *Хематология*

Пациенти с изходен брой неутрофили  $<1,5 \times 10^9/l$  и/или тромбоцити от  $<100 \times 10^9/l$  не трябва да бъдат лекувани с Капецитабин Сандоз. Ако по време на терапевтичен цикъл непланирани лабораторни изследвания покажат, че броят на неутрофилите намалява под  $1,0 \times 10^9/l$  или че броят на тромбоцитите намалява под  $75 \times 10^9/l$ , лечението с Капецитабин Сандоз трябва да бъде прекъснато.

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

Изменение на дозата, поради токсичност, когато Капецитабин Сандоз се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да бъде направено съобразно таблица 3 по-горе за Капецитабин Сандоз и съобразно съответните кратки характеристики на продукта за другия(-те) лекарствен(и) продукт(и).

В началото на един терапевтичен цикъл, ако отлагането на лечението е показано за Капецитабин Сандоз или за другия(-те) лекарствен(и) продукт(и), трябва да се отложи приложението на всички продукти, докато пациентът отговори на изискванията за приложение на всички лекарствени продукти.

При поява на токсичност по време на терапевтичен цикъл, за която лекуващият лекар счита, че не е свързана с Капецитабин Сандоз, приложението му трябва да бъде продължено, а дозата на другия лекарствен продукт трябва да се адаптира съгласно лекарствената информация за неговото предписване.

Ако приложението на другия (ите) лекарствен(и) продукт(и) трябва да бъде трайно прекратено, лечението с Капецитабин Сандоз може да се възстанови когато са изпълнени изискванията за подновяване на Капецитабин Сандоз.

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



*Изменение на дозата поради токсичност, когато Капецитабин Сандоз се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти*

Изменение на дозата поради токсичност, когато Капецитабин Сандоз се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се направи съобразно таблица 3 по-горе за Капецитабин Сандоз и в съответствие с кратките характеристики на продуктите за другия лекарствен продукт.

*Адаптиране на дозировката при специални популации:*

*Чернодробно увреждане*

При пациенти с чернодробно увреждане, данните за безопасност и ефикасност не са достатъчни за даване на препоръки относно адаптиране на дозата. Липсва информация за чернодробно увреждане, дължащо се на чернодробна цироза или хепатит.

*Бъбречно увреждане*

Капецитабин Сандоз е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изходно ниво на креатининов клирънс под 30 ml/min [Cockcroft and Gault]). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (изходно ниво на креатининов клирънс 30-50 ml/min) е повишена в сравнение с общата популация. При пациенти с умерено изходно бъбречно увреждане, преди лечението се препоръчва понижаване на дозата до 75% от началната доза от 1 250 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти с умерено бъбречно увреждане на изходно ниво не се изисква намаляване на дозата за начална доза от 1 000 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходно ниво на креатининов клирънс 51-80 ml/min) не се налага адаптиране на началната доза. Ако пациентите получат нежелани реакции от степени 2, 3 или 4 по време на лечението, е необходимо внимателно мониториране и незабавно прекъсване на лечението и последващо адаптиране на дозата, както е описано в таблица 3 по-горе. Ако изчисленият креатининов клирънс намалее по време на лечението до стойности под 30 ml/min, приложението на Капецитабин Сандоз трябва да бъде прекратено. Тези препоръки за адаптиране на дозите при бъбречно увреждане са приложими както за монотерапия, така и при комбинирана употреба (вижте също и точка "Пациенти в старческа възраст" по-долу).

*Пациенти в старческа възраст*

При монотерапия с Капецитабин Сандоз не се налага адаптиране на началната доза. Все пак, свързаните с лечението нежелани реакции от степени 3 или 4 са били по-чести при пациенти на възраст ≥60 години в сравнение с по-млади пациенти.

Когато Капецитабин Сандоз се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) са получили повече нежелани реакции от степен 3 и 4, включително такива, които водят до спиране на лечението, в сравнение с по-млади пациенти. Препоръчва се внимателно мониториране на пациентите на възраст ≥60 години.

- *В комбинация с доцетаксел:* при пациенти на възраст над 60 години е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 (вж. точка 5.1). При пациенти на възраст над 60 години се препоръчва намаляване на началната доза Капецитабин Сандоз до 75% (950 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно). Ако не се наблюдава токсичност при пациенти на възраст ≥ 60 години, които са лекувани с капецитабин, при намалена начална доза, в комбинация с доцетаксел, дозата на капецитабин трябва да бъде внимателно повишена до 1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.
- *В комбинация с иринотекан:* за пациенти на възраст над 65 години се препоръчва намаляване на началната доза на капецитабин до 800 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.

*Педиатрична популация*

Няма съответна употреба на Капецитабин при педиатричната популация за показанията рак на дебелото черво, колоректален карцином, рак на стомаха и на гърдата.

*Начин на приложение*

Таблетките Капецитабин трябва да се приемат с вода в рамките на 30 минути след хранене.



### 4.3 Противопоказания

- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции към терапия с флуоропиримидин,
- Свръхчувствителност към капецитабин или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1, или флуороурацил,
- При пациенти с известен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4),
- По време на бременност и при кърмене,
- При пациенти с тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения,
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане,
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min),
- Лечение със соривудин или негови химични аналози, като бривудин (вж. точка 4.5),
- Ако има противопоказание за някой 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

Проявите на *ограничаваща дозата токсичност* включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдром "ръка-крак" (кожна реакция "ръка-крак", палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не налагат трайно прекратяване на терапията, въпреки че може да се наложи спиране или намаляване на дози.

**Диария.** Пациентите с тежка диария трябва да бъдат внимателно проследявани и да има се проведе водно-електролитно заместително лечение при обезводняване. Може да се използва 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 степен 3 - като учестена дефекация 7 до 9 пъти дневно или инконтиненция и малабсорбция. Степен 4 диария е учестена дефекация повече от 10 пъти дневно или тежка кървава диария или необходимост от парентерално лечение. При необходимост, дозата трябва да се понижи (вж. точка 4.2).

**Дехидратация.** Дехидратацията трябва да се предотврати или да се коригира в началото. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане или диария може бързо да се дехидратират. При поява на дехидратация степен 2 (или по-висока), лечението с капецитабин трябва да бъде незабавно прекратено и да се коригира дехидратацията. Лечението не трябва да бъде възстановявано, докато пациентът не се рехидратира и 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" от степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или еритем на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които не нарушават нормалната дейност на пациента. При степен 2 на синдрома "ръка-крак" се наблюдава болезнен еритем и подуване на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които нарушават ежедневните дейности 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 ежедневните си дейности. 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 В6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома "ръка-крак", поради наличие на публикувани съобщения за възможно намаление на ефективността на цисплатин.



**Кардиотоксичност.** Кардиотоксичността се свързва с флуоропиримидиновата терапия, като включва миокарден инфаркт, ангина пекторис, 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 анамнеза за исхемична болест на сърцето. При пациенти, приемащи капецитабин се съобщава за сърдечни аритмии (включително камерно мъждене, *torsade de pointes* и брадикардия), ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и кардиомиопатия. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за изразено сърдечно заболяване, аритмии и ангина пекторис (вж. точка 4.8).

**Хипокалциемия или хиперкалциемия:** При лечение с капецитабин е имало съобщения за хипокалциемия или хиперкалциемия. Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща хипокалциемия или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

**Заболяване на централната или периферна нервна систем.** Необходимо е повишено внимание при пациенти със заболяване на централната или периферна нервна система, напр. мозъчни метастази или невропатия (вж. точка 4.8).

**Захарен диабет или електролитни нарушения:** Необходимо е повишено внимание при пациенти със захарен диабет или електролитни нарушения, тъй като те може да се влошат по време на лечение с капецитабин.

**Кумаринови антикоагуланти.** При едно проучване на лекарствените взаимодействия с прилагане на еднократни 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 страна на капецитабин. При пациенти, приемащи едновременно капецитабин и лечение с перорален антикоагулант, производно на кумарин, трябва да се проследява стриктно отговорът към антикоагуланта (INR или протромбиновото време) и дозата на антикоагуланта да се коригира съответно (вж. точка 4.5).

**Чернодробно увреждане.** Поради липса на данни относно безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на капецитабин трябва внимателно да се проследява при пациенти с леко до умерено тежко нарушение на чернодробната функция, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приемът на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина  $>3,0$  x ULN или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST)  $>2,5$  x ULN. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови, когато стойностите на билирубин намалее до  $\leq 3,0$  x ULN или на тези чернодробните аминотрансферази се понижат до  $\leq 2,5$  x ULN.

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

Тъй като този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат като помощно вещество, той не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени състояния на непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром.

**Дефицит на DPD:** Редките случаи на неочаквана тежка токсичност (напр. стоматит, диария, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-FU, се дължат на дефицит на DPD активност. Следователно, не може да се изключи връзка между намалените нива на DPD и увеличените потенциално фатални токсични ефекти на 5-FU.

Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да бъдат наблюдавани животозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозирание (вж. точка 4.3).



В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно до отзвучаване на наблюдаваната токсичност. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

#### 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:

**Субстрати на цитохром P-450 2C9:** Освен с варфарин, не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия между капецитабин и други субстрати на CYP 2C9. Необходимо е повишено внимание, когато капецитабин се прилага едновременно със субстрати на 2C9 (напр. фенитоин). Вижте също взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарин по-долу, и точка 4.4.

**Кумаринови антикоагуланти:** изменения в показателите за кръвосъсирване и/или кръвене се съобщават при пациенти, приемащи капецитабин едновременно с кумаринови антикоагуланти, като варфарин и фенпрокумон. Тези реакции са настъпвали през първите няколко дни до няколко месеца от началото на терапията с капецитабин, а в няколко случая - през първия месец след спиране приема на капецитабин.

В едно клинично проучване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин, лечението с капецитабин е повишило 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 бъдат наблюдавани редовно за изменения в показателите за кръвосъсирване (PT или INR) и дозата на антикоагуланта трябва да се коригира съответно.

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

**Фолинова киселина:** проучване върху комбинирано приложение на капецитабин с фолинова киселина е показало, че фолиновата киселина няма изразен ефект върху фармакокинетиката на капецитабин и неговите метаболити. Фолиновата киселина обаче оказва ефект върху фармакодинамиката на капецитабин и токсичността му може да се засили от фолиновата киселина: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин, приложена самостоятелно при интермитентна схема, е 3 000 mg/m<sup>2</sup> на ден и само 2 000 mg/m<sup>2</sup> на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно).

**Соривудин и негови аналози:** описано е клинично значимо лекарствено взаимодействие между соривудин и 5-FU, което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от соривудин. Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално фатално. Поради това капецитабин не трябва да се прилага едновременно със соривудин или с негови химически сродни аналози, като бривудин (вж. точка 4.3). Трябва да има поне 4-седмичен интервал между края на лечението със соривудин или химически сродните му аналози, като бривудин, и началото на лечението с капецитабин.

**Антиациди:** изследван е ефектът на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид върху фармакокинетиката на капецитабин. Установено е слабо увеличение на плазмените концентрации на капецитабин и на един метаболит (5'-DFCR); не е установено 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 приложение на алопуринол и капецитабин трябва да се избягва.

**Интерферон алфа:** максималната поносима доза (MTD) на капецитабин е 2 000 mg/m<sup>2</sup> дневно, когато се комбинира с интерферон алфа-2a (3 MIU/m<sup>2</sup> дневно) в сравнение с 3 000 mg/m<sup>2</sup> дневно, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

**Лъчелечение:** MTD на капецитабин, приложен самостоятелно по интермитентна схема, е 3 000 mg/m<sup>2</sup> на ден, докато при комбиниране с лъчелечение за рак на дебелото черво MTD на капецитабин е 2 000 mg/m<sup>2</sup> на ден, като се използва или непрекъснатата схема, или облъчване 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 проучвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите понастоящем данни за безопасността и ефикасността се основават на приложение с храна, се препоръчва капецитабин да се приема с храна. Приложението 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 лечението трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

##### Бременност

Няма клинични проучвания с капецитабин при бременни жени; може обаче да се предположи, че е възможно капецитабин да увреди фетуса, ако се прилага при бременни жени. В проучвания за репродуктивна токсичност при животни, приложението на капецитабин е причинило ембрионална смъртност и тератогенност. Тези находки са очаквани ефекти на флуоропиримидиновите производни. Капецитабин е противопоказан по време на бременност.

##### Кърмене

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

##### 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 предпазване от забременяване, за да избегнат забременяване по време на проучването и за приемлив период след него.

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 Сандоз повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Капецитабин може да предизвика замаяност, отпадналост и гадене.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

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

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

##### Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

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

##### Монотерапия с капецитабин:

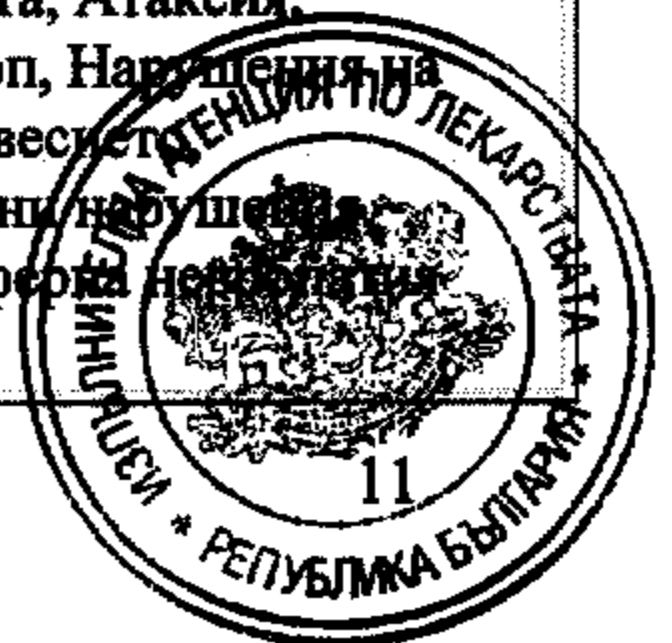
В Таблица 4 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин като монотерапия, които се основават на сборен анализ на данните за безопасност от три големи проучвания, включващи над 1 900 пациенти (проучвания M66001, SO14695 и SO14796). НЛР са включени в съответната група по честота в зависимост от общата честота от сборния анализ.

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

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или определени като такива с клинично значение</i>



<b>Телесна система</b>	<b>Много чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Нечести</b> <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или определени като такива с клинично значение</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпес-вирусни инфекции, Назофарингит, Инфекции на долните дихателни пътища	Сепсис, инфекции на пикочните пътища, Целулит, Тонзилит, Фарингит, Орална кандидоза, Грип, Гастроентерит, Гъбична инфекция, Инфекция, Зъбен абсцес
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени</i>	-	-	Липом
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	-	Неутропения, Анемия	Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Удължено международно нормализирано съотношение (INR) /удължено протромбиново време
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Анорексия	Дехидратация, Понижаване на теллото	Диабет, хипокалиемия, Нарушение на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия,
<i>Психични нарушения</i>	-	Безсъние, Депресия	Състояние на обърканост, Панически пристъпи, Депресивно настроение, Понижено либидо
<i>Нарушения на нервната система</i>	-	Главоболие, Летаргия, Замаяност, Парестезия Дисгеузия	Афазия, Нарушения на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения на равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия



<b>Телесна система</b>	<b>Много чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Нечести</b> <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или определени като такива с клинично значение</i>
<i>Нарушения на очите</i>	-	Повишена лакримация, Конюнктивит, Очно дразнене	Намалена зрителна острота, Диплопия
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	-	Вертиго, Болка в ухото
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	-	Нестабилна ангина, Стенокардия, Миокардна исхемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Палпитации
<i>Съдови нарушения</i>	-	Тромбофлебит	Дълбока венозна тромбоза Хипертония Петехия Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробна емболия, Пневмоторакс Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария, Повръщане, Гадене, стоматит, Коремна болка	Стомашно-чревен кръвоизлив, Констипация, Болка в горната част на корема, Диспепсия, Метеоризъм, Сухота в устата	Тънкочревна обструкция, Асцит, Ентерит, гастрит, Дисфагия, Болка в долната част на корема, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв в изпражненията



Телесна система	Много чести	Чести	Нечести
	<i>Всички степени</i>	<i>Всички степени</i>	<i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или определени като такива с клинично значение</i>
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	-	Хипербилирубинемия, Отклонения в резултатите от изследвания на чернодробната функция	Жълтеница
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Обрив, Алопеция, Еритема, Суха кожа, Пруритус, кожна хиперпигментация, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит, Нарушение на пигментацията, Нарушения на ноктите	Мехури, Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на Светлочувствителност, Палмарен еритем, Оток на лицето, Пурпура, Синдром на радиационна памет
<i>Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан</i>	-	Болка в крайниците Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите Болка в лицето Мускуло-скелетна скованост, мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урина, Хематурия, Никтурия, Повишение на серумния креатинин
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	-	-	Вагинална хеморагия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Отпадналост, астения	Пирексия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите,	Оток, Студени тръпки Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура

**Капецитабин в комбинирана терапия:**

В Таблица 5 са посочени НЛР, свързани с употребата на капецитабин в комбинация с различни химиотерапевтични схеми при различни показания, въз основа на данните за безопасност от повече от 3 000 пациенти. НЛР са групирани според честотата (много чести или чести) според



най-високата честота, с която са наблюдавани в което и да е от големите клинични проучвания и са добавени само ако са били наблюдавани в допълнение към реакциите, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или са били наблюдавани с по-висока честота в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. таблица 4). Нечестите НЛР, съобщавани във връзка с капецитабин в комбинирана терапия съответстват на НЛР, съобщавани при монотерапия с капецитабин или монотерапия с лекарствения продукт от комбинацията (според литературни данни и/или съответната Кратка характеристика на продукта).

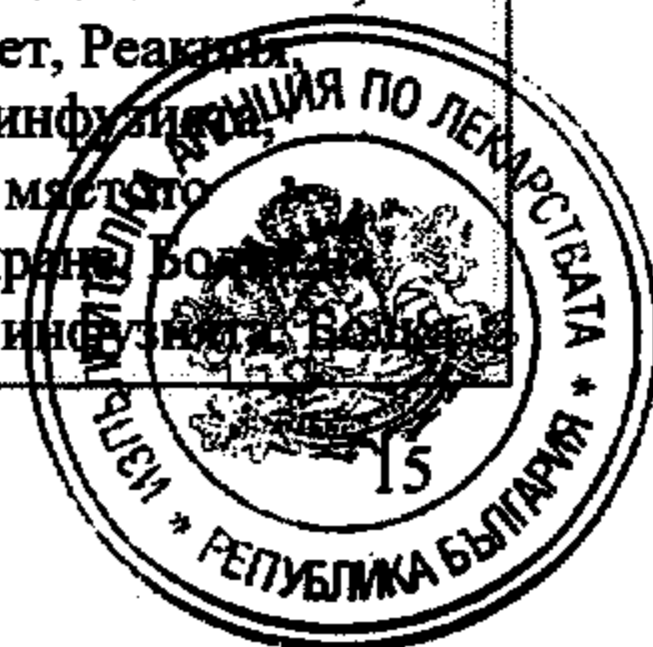
Някои от НЛР са реакции, често наблюдавани при лекарствения продукт от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия с доцетаксел или оксалиплатин, хипертония, наблюдавана с бевацизумаб); все пак не може да бъде изключено обостряне при терапия с капецитабин.

Таблица 5 Обобщение на НЛР, свързани с терапията, които са съобщавани при пациенти, лекувани с капецитабин в комбинация, в допълнение към реакциите, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани с по-голяма честота в сравнение с монотерапия с капецитабин.

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпес зостер, Инфекции на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекции на горните дихателни пътища, Ринит, Грип, <sup>†</sup> Инфекции, Орален херпес
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	<sup>†</sup> Неутропения, <sup>†</sup> Левкопения, <sup>†</sup> Анемия, <sup>†</sup> Неутропенична треска, Тромбоцитопения	Миелосупресия, <sup>†</sup> Фебрилна Неутропения
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Намален апетит	Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагниемия, Хипокалциемия, Хипергликемия
<i>Психични нарушения</i>	-	Нарушения на съня, тревожност
<i>Нарушения на нервната система</i>	Парестезия, дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дисгеузия, Главоболие	Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипоестезия
<i>Нарушения на очите</i>	Повишено слъзоотделяне	Зрителни нарушения, Болка в очите, Зрително увреждане, Замъглено зрение



<b>Телесна система</b>	<b>Много чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Чести</b> <i>Всички степени</i>
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	Тинитус, Хипоакузис
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	Предсърдно мъждене, Сърдечна исхемия/инфаркт
<i>Съдови нарушения</i>	Оток на долните крайници, Хипертония, Емболия и тромбоза	Зачервяване, Хипотония, Хипертонична криза, Горещи вълни, Флебит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Възпалено гърло, Дизестезия на фаринкса	Хълцане, Фаринголарингеална болка, Дисфония
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Констипация, Диспепсия,	Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дисфагия, Ректална хеморагия, Болка в долната част на корема, Орална дизестезия, Орална парестезия, Орална хипестезия, Абдоминален дискомфорт
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	-	Нарушение на чернодробната функция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Алоpecia, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощно изпотяване
<i>Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризъм, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Пирексия, Слабост, +Летаргия, Температурна непоносимост	Възпаление на лигавиците, Болка в крайниците, Болка, Втрисане, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, +Фебрилитет, Реакция свързана с инфузията, Реакция на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инфузията, Втрисане



Телесна система	Много чести Всички степени	Чести Всички степени
		на мястото на инжектиране
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	-	Конгузия

<sup>+</sup> За всеки термин, честотата се основава на НЛР от всички степени. За термините отбелязани с "+", честотата е била определена за НЛР степени 3-4. НЛР са добавени съобразно най-високата честота, наблюдавана по време на някое от големите комбинирани клинични проучвания.

#### Постмаркетингов опит

Следните допълнителни сериозни нежелани лекарствени реакции са установени по време на периода след пускане в продажба на продукта:

Таблица 6: Обобщение на събитията, съобщени по време на клинични проучвания и при употреба на капецитабин в постмаркетингови условия

Телесна система	Редки
Нарушения на очите	Стеноза на слъзния канал
Сърдечни нарушения	Камерно мъждене, удължаване на QT интервала, Torsade de pointes, Брадикардия, Вазоспазъм
Хепатобилиарни нарушения	Чернодробна недостатъчност, холестатичен хепатит

#### в. Описание на избрани нежелани реакции

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

За дозата капецитабин 1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно от 1-ви до 14-ти ден на всеки 3 седмици, СРК е наблюдаван от всички степени с честота от 53% до 60% по време на клиничните проучвания 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). Честотата от 63% е наблюдавана в рамките на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици, СРК е наблюдаван от всички степени с честота от 22% до 30% при комбинирана терапия с капецитабин.

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение 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) е показал, че СРК (от всички степени) възникнал при 2 066 (43%) пациенти средно 239 дни [95% ДИ 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани проучвания следните ковариации са статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на СРК: увеличаване на началната





доза на капецитабин (в грамове), намаляване на кумулативната доза на капецитабин ( $0,1 \text{ kg}$ ), увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици, увеличаване на продължителността на лечението по време на проучването (в седмици), увеличаване на възрастта (със стъпка от 10 години), женски пол и добър статус по ECOG на изходно ниво ( $0$  спрямо  $\geq 1$ ).

*Диария (вж. точка 4.4):*

Капецитабин може да индуцира диария, която е наблюдавана при до 50% от пациентите.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания следните ковариати са били статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на диария: увеличаване на началната доза на капецитабин (в грамове), увеличаване на продължителността на лечението по време на проучването (в седмици), увеличаване на възрастта (стъпка от 10 години) и женски пол. Следните ковариати са били статистически значимо свързани с намален риск от развитие на диария: увеличаване на кумулативната доза на капецитабин ( $0,1 \text{ kg}$ ) 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 били свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност от 7 клинични проучвания, включващи 949 пациенти (2 проучвания от фаза III и 5 клинични проучвания от 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 проучвания, енцефалопатия също е била свързана с употребата на капецитабин като монотерапия с честота под 0,1%.

*г. Специални популации*

*Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2):*

Анализът на данните за безопасност при пациенти на възраст  $\geq 60$  години, приемащи лечение с капецитабин като монотерапия и анализът при пациенти, лекувани с комбинирана терапия капецитабин плюс доцетаксел, е показал повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти на възраст  $< 60$  години. При пациенти  $\geq 60$  години на лечение с капецитабин плюс доцетаксел са наблюдавани също и повече случаи на преждевременно преустановяване на лечението поради нежелани реакции в сравнение с пациенти на възраст  $< 60$  години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти, лекувани с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания увеличаването на възрастта (стъпка от 10 години) е било статистически значимо свързано с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

*Пол*

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания женският пол е бил 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, приемащи лечение с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином) е показал повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 и 4



сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (36% при пациентите без бъбречно увреждане: n=268, спрямо съответно 41% при пациентите с леко увреждане: n=257, и 54% при болните с умерено увреждане: n=59) (вж. точка 5.2). При пациентите с умерено увредена бъбречна функция се наблюдава повишена честота на случаи на намаляване на дозата (44%) спрямо 33% и 32% при пациенти без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане и повишена честота на случаи на ранно прекратяване на лечението (21% прекратяване през първите два цикъла) спрямо 5% и 8% при пациентите без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане.

#### 4.9 Предозиране

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния елемент 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира чрез няколко ензимни стъпки (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 дезоксирибонуклеиновата 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 лишаване 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 проучване от фаза III при пациенти с рак на дебелото черво, стадий III (С по Duke), подкрепят употребата на капецитабин при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване ХАСТ; М66001). В това проучване 1 987 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 1-седмичен период на почивка, като тези 3-седмични цикли са продължили 24 седмици) или с 5-FU и левковорин (схема на лечение на клиниката Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> левковорин интравенозно, последвано от 425 mg/m<sup>2</sup> 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 интравенозно 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест при популацията според протокола (коэффициент на риск 0,92; 95% ДИ 0,80-1,06). В цялата рандомизирана популация тестовете за разлика между капецитабин и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост показали рискови коефициенти съответно от 0,88 (95% ДИ 0,77-1,01; p=0,068) и 0,86 (95% ДИ 0,77-1,01; p=0,068).



0,74-1,01;  $p=0,060$ ). Средното проследяване по време на анализа е било 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Cox анализ е било доказано превъзходството на капецитабин в сравнение с болус 5-FU/LV. Следните фактори са били определени предварително в плана на статистическия анализ за включване в модела: възраст, време от операцията до рандомизирането, пол, изходни нива на СЕА, лимфни възли на изходно ниво и страна. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5-FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване (коefficient на риска 0,849; 95% ДИ 0,739-0,976;  $p=0,0212$ ), както и на общата преживяемост (коefficient на риск 0,828; 95% ДИ 0,705-0,971;  $p=0,0203$ ).

#### Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (C по Duke), подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване NO16968). В това клинично проучване 944 пациенти са били рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин (1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup> интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 болни са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за «Преживяемост без заболяване» (ПБЗ) при популацията «с намерение за лечение» (ITT) е било 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 ПБЗ за 3 години е била 71% при XELOX срещу 67% при 5-FU/LV. Анализът на второстепенната крайна точка «Преживяемост без рецидиви» (ПБР) подкрепя тези резултати с Коефициент на риска от 0,78 (95% ДИ=[0,67; 0,92];  $p=0,0024$ ) при XELOX срещу 5-FU/LV. XELOX е показал тенденция към по-добра Обща преживяемост (ОП) с Коефициент на риска от 0,87 (95% ДИ=[0,72; 1,05];  $p=0,1486$ ), което се изразява в 13% намаляване на риска от смърт. Честотата на ОП за 5 години е 78% при XELOX срещу 74% при 5-FU/LV. Данните от ефикасността се основават на среден период на наблюдение от 59 месеца за ОП и 57 за ПБЗ. Честотата на оттегляне от клиничното проучване 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 проучвания от фаза III с идентичен дизайн (SO14695; SO14796) подкрепят приложението на капецитабин като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. В тези клинични проучвания са рандомизирани 603 пациенти за лечение с капецитабин (1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за две седмици, последвано от 1-седмична почивка, прилагани като 3-седмични цикли). Други 604 пациенти са рандомизирани за лечение с 5-FU и левковорин (схема на лечение на Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> левковорин интравенозно, последван от 425 mg/m<sup>2</sup> 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);  $p < 0,0002$ . Средното време до прогресиране е било 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на Mayo). Средната преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) спрямо 391 дни (схема на Mayo). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин за колоректален карцином спрямо комбинирана схема на лечение като първа линия.

#### Комбинирана терапия за първа линия лечение на метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III (NO16966) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб за първа линия лечение на метастазирал колоректален карцином. Проучването се състои от две части: начало с две рамена, при което са рандомизирани 634 пациенти в две различни терапевтични групи, включително XELOX или FOLFOX-4, и в последствие 2x2 факториална част, при която са рандомизирани в четири различни терапевтични групи, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-4 плюс бевацизумаб.



плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. За терапевтичните схеми вижте таблица 7.

Таблица 7 Терапевтични схеми в проучване NO16966 (mCRC)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + Бевацизумаб	Оксалиплатин	85 mg/m <sup>2</sup> i.v., 2 ч.	Оксалиплатин на Ден 1, всеки 2 седмици
	Левковорин	200 mg/m <sup>2</sup> i.v., 2 ч.	Левковорин на Ден 1 и 2, всеки 2 седмици
	5-Флуороурацил	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. болус, последвани от 600 mg/m <sup>2</sup> i.v., 22 ч.	5-флуороурацил i.v. болус/инфузия Всеки на Ден 1 и 2, всеки 2 седмици
	Плацебо или Бевацизумаб	5 mg/kg i.v. 30-90 мин.	Ден 1, преди FOLFOX-4, всеки 2 седмици
XELOX или XELOX+ Бевацизумаб	Оксалиплатин	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ч.	Оксалиплатин на Ден 1, всеки 3 седмици
	Капецитабин	1 000 mg/m <sup>2</sup> перорално два пъти дневно	Капецитабин перорално два пъти дневно в продължение на 2 седмици (последвани от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или Бевацизумаб	7,5 mg/kg i.v. 30-90 мин.	Ден 1, преди XELOX, всеки 3 седмици
5-Флуороурацил: i.v.болус инжекция веднага след левковорин			

При общото сравнение е била доказана не по-малка ефективност в рамената с XELOX в сравнение с рамената с FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване и при популацията «с намерение за лечение» (вж. таблица 8). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 8). В изследователския анализ предварително е било заложено сравнение между XELOX плюс бевацизумаб срещу FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. При сравняване на лекуваната подгрупа, XELOX плюс бевацизумаб е имал ефект, подобен на ефекта на FOLFOX-4 плюс бевацизумаб по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 1,01; 97,5% ДИ 0,84-1,22). Средният период на проследяване към времето на първичните анализи в популацията «с намерение за лечение» е 1,5 години; данните от анализите след още 1 година на проследяване също са включени в таблица 8. Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (ПБП) с лечение обаче не е потвърдил резултатите от общия анализ на ПБП и общата преживяемост (ОП): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е бил 1,24 при 97,5% ДИ 1,07-1,44. Въпреки че анализите на чувствителността показват, че разликите в схемите на лечение и времето на оценка на тумора влияят върху анализа на ПБП с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

Таблица 8 Ключови резултати от анализа за не по-слаба ефикасност в клинично проучване NO16966

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ	
XELOX/ XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/ FOLFOX-4+P /FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)



Популация	Средно време до събитието (Дни)		КР (97,5% ДИ)
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
ЕРР	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ГТТ	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
ЕРР	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ГТТ	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 1 ГОДИНА</b>			
Популация	Средно време до събитието (Дни)		КР (97,5% ДИ)
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
ЕРР	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ГТТ	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
ЕРР	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ГТТ	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*ЕРР= популация пациенти, подходяща за участие в изпитването; \*\*ГТТ= популация с „намерение за лечение”

Данните от едно рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III (CAIRO) подкрепят приложението на капецитабин в начална доза от 1 000 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 2 седмици през 3 седмици в комбинация с иринотекан като лечение от първа линия, при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 820 пациенти са били рандомизирани да получават последователно лечение (n=410) или комбинирано лечение (n=410). Последователното лечение е включвало първа линия на лечение с капецитабин (1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни), втора линия с иринотекан (350 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) и трета линия в комбинация с капецитабин (1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни) и оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup> на ден 1). Комбинираното лечение е включвало първа линия на лечение с капецитабин (1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни), комбинирано с иринотекан (250 mg/m<sup>2</sup> на ден 1) (XELIRI) и втора линия с капецитабин (1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни) плюс оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup> на ден 1). Всички лечебни цикли са прилагани през интервал от 3 седмици. При първата линия на лечение средната преживяемост без прогресиране на заболяването в популацията с „намерение за лечение” е 5,8 месеца (95% ДИ 5,1 - 6,2 месеца) при монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95% ДИ 7,0 - 8,3 месеца; p=0,0002) при XELIRI.

Данните от междинния анализ на едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза II (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 800 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 2 седмици от всеки 3 седмици в комбинация с иринотекан и бевацизумаб като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 115 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин в комбинация с иринотекан (XELIRI) и бевацизумаб: капецитабин (800 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), иринотекан (200 mg/m<sup>2</sup> под формата на 30-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30- до 90-минутна инфузия в ден 1-ви на всеки 3 седмици); общо 118 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин, комбинирано с оксалиплатин плюс бевацизумаб: капецитабин (1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща дневна почивка), оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup> под формата на 2 часова инфузия в ден 1-ви от всеки 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30- до 90-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3 седмици). Преживяемостта без прогресиране на заболяването след 6 месеца в популацията «с намерение за лечение» е била 80% (XELIRI плюс бевацизумаб).



спрямо 74% (XELOX плюс бевацизумаб). Общата степен на отговор (пълнен отговор плюс частичен отговор) е била 45% (XELOX плюс бевацизумаб) спрямо 47% (XELIRI плюс бевацизумаб).

**Комбинирана терапия като втора линия лечение при метастазирал колоректален карцином**

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III (NO16967) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин като втора линия лечение на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които са приемали предходно лечение с иринотекан в комбинация с флуоропиримидинова схема като първа линия терапия са били рандомизирани за лечение с XELOX или FOLFOX-4. За схемите на дозиране на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) вижте таблица 9. 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 в популацията «с намерение за лечение» (вж. таблица 9). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 8). Средното проследяване към времето на първичните анализи в популацията «с намерение за лечение» е 2,1 години; данните от анализите след още 6 месеца на проследяване също са включени в таблица 9.

Таблица 9 Ключови резултати от анализа за не по-слаба ефикасност в клинично проучване NO16967

<b>ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ</b>			
	<b>XELOX</b> (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	<b>FOLFOX-4</b> (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
<b>Популация</b>	<b>Средно време до събитието (Дни)</b>		<b>КР (95% ДИ)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>ДОПЪЛНИТЕЛНО 6-МЕСЕЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ</b>			
<b>Популация</b>	<b>Средно време до събитието (Дни)</b>		<b>КР (95% ДИ)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP= популация според протокола; \*\*ITT= популация „с намерение за лечение”

**Напреднал карцином на стомаха:**

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III при пациенти с напреднал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като първа линия на лечение на напреднал стомашен карцином (ML17032). В това проучване 144 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно с продължение на 2 седмици, последвани от 7-дневен период на почивка) и цисплатин (80 mg/m<sup>2</sup> веднъж седмично).



като 2-часова инфузия на всеки 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU ( $800 \text{ mg/m}^2$  дневно, продължителна инфузия на ден 1 до 5 всеки 3 седмици) и цисплатин ( $80 \text{ mg/m}^2$  под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви на всеки 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатин са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатин по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коefficient на риск 0,81; 95% ДИ 0,63-1,04). Средната преживяемост без прогресиране на заболяването е 5,6 месеца (капецитабин + цисплатин) спрямо 5,0 месеца (5-FU + цисплатин). Рисковият coefficient на продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е бил подобен на рисковия coefficient на преживяемост без прогресиране на заболяването (коefficient на риск 0,85; 95% ДИ 0,64-1,13). Средната продължителност на преживяемостта е 10,5 месеца (капецитабин + цисплатин) спрямо 9,3 месеца (5-FU + цисплатин).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово клинично проучване от фаза III, в което се сравнява капецитабин с 5-FU и оксалиплатин спрямо цисплатин при пациенти с напреднал карцином на стомаха, подкрепят употребата на капецитабин като първа линия лечение на напреднал стомашен карцином (REAL-2). В това проучване 1 002 пациенти са били рандомизирани във факториален дизайн „2x2” към едно от следните 4 рамена:

- ECF: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болус на ден 1-ви на всеки 3 седмици), цисплатин ( $60 \text{ mg/m}^2$  като 2-часова инфузия на ден 1-ви на всеки 3 седмици) и 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  дневно прилагани като продължителна инфузия през централен венозен катетър).
- ECX: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болус на ден 1-ви на всеки 3 седмици), цисплатин ( $60 \text{ mg/m}^2$  като 2-часова инфузия на ден 1-ви на всеки 3 седмици) и капецитабин ( $625 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно непрекъснато).
- EOF: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болус на ден 1-ви на всеки 3 седмици), оксалиплатин ( $130 \text{ mg/m}^2$  прилаган като 2-часова инфузия на ден 1-ви на всеки 3 седмици), и 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  дневно като продължителна инфузия през централен венозен катетър).
- EOX: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болус на ден 1-ви на всеки 3 седмици), оксалиплатин ( $130 \text{ mg/m}^2$  прилаган като 2-часова инфузия на ден 1-ви на всеки 3 седмици), и капецитабин ( $625 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно непрекъснато).

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

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

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

Данните от мета-анализ на шест клинични проучвания (проучвания SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) подкрепят замяната с капецитабин при монотерапия 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 3 074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Средното време на обща преживяемост е било 703 дни (95% ДИ: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95% ДИ: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Рисковият coefficient за обща преживяемост е 0,94 (95% ДИ: 0,89; 1,00,  $p=0,0489$ ), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са по-ефективни от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.



### Карцином на млечната жлеза:

#### *Комбинирана терапия с капецитабин и доцетаксел при локално напреднал или метастазирал карцином на млечната жлеза*

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално напреднал или метастазирал карцином на млечната жлеза след неуспех на цитостатична химиотерапия, включваща антрациклин. В това проучване 255 пациентки са рандомизирани за лечение с капецитабин (1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка, и доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици). 256 пациентки са рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно (100 mg/m<sup>2</sup> като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел (p=0,0126). Средната преживяемост е 442 дни (капецитабин + доцетаксел) спрямо 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 по-дълго в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел (p<0,0001). Средното време до прогресиране е 186 дни за (капецитабин + доцетаксел) спрямо 128 дни (доцетаксел самостоятелно).

#### *Монотерапия с капецитабин след неуспешно лечение с таксани и съдържаща антрациклин химиотерапия, и на пациенти, при които терапията с антрациклин не е показана*

Данните от две многоцентрови клинични проучвания от фаза II подкрепят използването на монотерапия с капецитабин при лечение на пациенти след неуспех на схеми на лечение с таксани и съдържаща антрациклин химиотерапия или при пациенти, при които продължаване на лечението с антрациклин не е показано. В тези проучвания общо 236 пациенти са лекувани с капецитабин (1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка). Общата степен на обективния отговор (по преценка на изследователя) е 20% (за първото проучване) и 25% (за второто проучване). Средното време до прогресиране е 93 и 98 дни. Средната преживяемост е 384 и 373 дни.

### Всички показания:

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 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 карцином на млечната жлеза) са показали, че пациенти на капецитабин, които са развили синдром «ръка-крак» (СРК) са имали по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не са развили СРК: средна общата преживяемост – 1 100 дни (95% ДИ 1007; 1200) спрямо 691 дни (95% ДИ 638; 745) с коефициент на риск 0,61 (95% ДИ 0,56; 0,66).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

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

### Абсорбция

След перорално приложение, капецитабин се резорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболитите 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемът заедно с храната 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/m<sup>2</sup>, приемана след





хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$  в  $\mu\text{g/ml}$ ) за капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL са били съответно 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 и 5,46. Времето до достигане на максималните плазмени концентрации ( $T_{max}$  в часове) е било 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34. Стойностите на  $AUC_{0-\infty}$  в  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  са 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3.

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация

Капецитабин се метаболизира най-напред от чернодробната карбоксилестераза до 5'-DFCR, който след това се превръща в 5'-DFUR от цитидин дезаминазата, локализирана предимно в черния дроб и в туморните тъкани. По-нататъшното каталитично активиране на 5'-DFUR се осъществява от тимидин фосфорилазата (ThyPase). Ензимите, които участват в каталитичното активиране са открити в туморни тъкани, но и в нормални тъкани, макар и обикновено в по-ниски 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 3,2 (в диапазон от 0,9 до 8,0). Съотношението на концентрацията на 5-FU в тумора към тези в плазмата е 21,4 (в диапазон от 3,9 до 59,9,  $n=8$ ), а съотношението между здравите тъкани и плазмата е 8,9 (в диапазон от 3,0 до 25,8,  $n=8$ ). Активността на тимидин фосфорилазата е измерена и е установено, че в първичен колоректален тумор е 4 пъти по-висока от тази в съседните нормални тъкани. Според имунохистохимичните проучвания, тимидин фосфорилазата по всяка вероятност е локализирана в голямата си част в клетките на туморната строма.

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

#### Елиминиране

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

#### Комбинирана терапия

Клинични проучвания от 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  $1\ 250\ \text{mg/m}^2$  два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Калмофакс, тоталният билирубин, серумният албумин, ASAT и ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.



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

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

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

**Етнически фактори:** След перорално приложение на 825 mg/m<sup>2</sup> капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни, при японски пациенти (n=18) C<sub>max</sub> на капецитабин е била с около 36% по-ниска, а AUC - с 24% по-ниска в сравнение с пациенти от бялата раса (n=22). При японските пациенти C<sub>max</sub> също е с около 25% по-ниска и AUC с 34% по-ниска за FBAL в сравнение с пациенти от бялата раса. Клиничното значение на тези разлики е неизвестно. Не са били наблюдавани значими разлики в експозицията на другите метаболити (5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В токсикологични изследвания с многократно приложение на капецитабин с ежедневно перорално въвеждане при маймуни  *cynomolgus* и мишки е било установено, че капецитабин оказва токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоеична системи, които са типични за флуоропиримидините. Тези токсични ефекти са били обратими. При капецитабин са наблюдавани прояви на кожна токсичност, характеризираща се с дегенеративни/регресивни изменения. Капецитабин не е бил токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR и на QT интервалите) е установена при маймуни  *cynomolgus* след интравенозно приложение (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m<sup>2</sup> на ден).

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

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

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

Капецитабин няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за генна мутация V79/HPRT на китайски хамстер). Подобно на други



нуклеозидни аналози (напр. 5-FU), обаче, капецитабин е имал кластогенен ефект върху човешки лимфоцити (*in vitro*) и е показал положителна тенденция при микронуклеус-тест (*in vivo*) на костен мозък от мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Сърцевина на таблетката:*

Лактоза монохидрат  
Целулоза, микрокристална  
Кроскармелоза натрий  
Хипромелоза  
Магнезиев стеарат

*Покритие на таблетката:*

Хипромелоза  
Талк  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, червен (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Капецитабин Сандоз е опакован в блистери от PVC/PVDC (250/120 µm) – Al (20 µm) фолио, поставени в картонени кутии, съдържащи 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 110, 112, 120 и 180 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.  
Verovskova 57,  
SI-1000 Ljubljana  
Словения

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



20130198

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

12/06/2013

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08/2013

