

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин (*capecitabine*).

Помощно вещество с известно действие: Една филмирана таблетка съдържа 15,6 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Capecitabine Teva 150 mg са продълговати, двойно изпъкнали, светлооранжеви филмирани таблетки, 11,5 mm x 5,4 mm, с надпис "С" от едната страна на таблетката и "150" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Capecitabine Teva е показан за адювантно лечение на пациенти след оперативно лечение на рак на дебелото черво (стадий С по Duke) (виж точка 5.1).

Capecitabine Teva е показан за лечение на метастазирал колоректален карцином (вж. Точка 5.1).

Capecitabine Teva е показан за първа линия лечение на авансирал стомашен карцином в комбинация със схема на лечение на базата на платина (виж точка 5.1).

Capecitabine Teva в комбинация с доцетаксел (виж точка 5.1) е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващата терапия би трябвало да включва антрациклин. Освен това Capecitabine Teva е показан като монотерапия за лечение на пациенти с локално авансирал 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

Capecitabine Teva трябва да се предписва само от квалифицирани лекари с опит в приложението на антинеопластични лекарствени продукти. При всички пациенти се препоръчва внимателно проследяване по време на първия цикъл от лечението. 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 от 1 250 mg/m² и 1 000 mg/m² са представени съответно в таблици 1 и 2.

Дозировка

Препоръчвана дозировка (виж точка 5.1):

Монотерапия

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

При монотерапия препоръчаната начална доза за капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза е $1\,250\text{ mg/m}^2$, прилагана два пъти дневно (сутрин и вечер, еквивалентни 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.

Комбинирана терапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на стомаха

При комбинирано лечение, препоръчаната 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 mg/m^2 два пъти дневно, ако се прилага непрекъснато (виж точка 5.1). Включването на биологични лекарствени продукти в комбинираната схема не води до промяна на началната доза на капецитабин. Преди приложение на цисплатина на пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатина, трябва да се започне премедикация за подържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане, съгласно кратката характеристика на цисплатина. При пациенти, които са на лечение с комбинация от капецитабин и оксалиплатин се препоръчва премедикация с антиеметици съобразно 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, препоръчаната начална доза на капецитабин в 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 mg/m^2 като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици. Преди приложението на доцетаксел на пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид като дексаметазон, съобразно кратката характеристика на доцетаксел.

Изчисляване на дозата на Capecitabine Teva

Таблица 1 Изчисляване на стандартна и намалена доза съобразно телесната повърхност за начална доза капецитабин от $1\,250\text{ mg/m}^2$

| | Ниво на доза от $1\,250\text{ mg/m}^2$ (два пъти дневно) | | | | |
|---|--|--|-----------------|---|---|
| | Пълна доза $1\,250\text{ mg/m}^2$ | Брой таблетки от 150 mg и/или таблетки 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 приема (mg) |
| $\leq 1,26$ | 1 500 | - | 3 | 1 150 | 800 |
| 1,27-1,38 | 1 650 | 1 | 3 | 1 300 | 800 |
| 1,39-1,52 | 1 800 | 2 | 3 | 1 450 | 950 |
| 1,53-1,66 | 2 000 | - | 4 | 1 500 | 1 000 |
| 1,67-1,78 | 2 150 | 1 | 4 | 1 650 | 1 000 |
| 1,79-1,92 | 2 300 | 2 | 4 | 1 800 | 1 150 |
| 1,93-2,06 | 2 500 | - | 5 | 1 950 | 1 300 |
| 2,07-2,18 | 2 650 | 1 | 5 | 2 000 | 1 300 |
| $\geq 2,19$ | 2 800 | 2 | 5 | 2 150 | 1 450 |

Таблица 2 Изчисляване на стандартната и намалена доза според телесната повърхност при начална доза капецитабин от $1\,000\text{ mg/m}^2$

| Ниво на доза от 1 000 mg/m ² (два пъти дневно) | | | | | |
|---|---------------------------------------|--|--------|---|---|
| | Пълна доза 1 000 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) |
| ≤1,26 | 1 150 | 1 | 2 | 800 | 600 |
| 1,27-1,38 | 1 300 | 2 | 2 | 1 000 | 600 |
| 1,39-1,52 | 1 450 | 3 | 2 | 1 100 | 750 |
| 1,53-1,66 | 1 600 | 4 | 2 | 1 200 | 800 |
| 1,67-1,78 | 1 750 | 5 | 2 | 1 300 | 800 |
| 1,79-1,92 | 1 800 | 2 | 3 | 1 400 | 900 |
| 1,93-2,06 | 2 000 | - | 4 | 1 500 | 1 000 |
| 2,07-2,18 | 2 150 | 1 | 4 | 1 600 | 1 050 |
| ≥2,19 | 2 300 | 2 | 4 | 1 750 | 1 100 |

Адаптиране на дозата по време на лечението:

Общи положения

Токсичните прояви, които се дължат на приложението на капецитабин може да се контролират със симптоматично лечение и/или промяна на дозата (спиране на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да бъде повишавана отново по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да станат сериозни или животозастрашаващи, напр. алопеция, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза, без да се намалява или прекъсва. Пациентите, които приемат капецитабин трябва да бъдат информирани за необходимостта да прекъснат лечението незабавно, ако се появят умерени или тежки прояви на токсичност. Дозите на капецитабин, които са били пропуснати поради токсични прояви, не се заместват. При токсичност се препоръчват следните изменения на дозата:

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

| Степени на Токсичност* | Промени на дозата по време на цикъла на лечение | Промени на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза) |
|------------------------|---|---|
| • <i>Степен 1</i> | Поддържа се дозата | Поддържа се дозата |
| • <i>Степен 2</i> | | |
| -1-ва проява | Прекратява се до възстановяване на степен 0-1 | 100% |
| -2-ра проява | | 75% |
| -3-та проява | | 50% |
| -4-та проява | Прекратява се лечението изобщо | Неприложимо |
| • <i>Степен 3</i> | | |
| -1-ва проява | Прекратява се до възстановяване до степен 0-1 | 75% |
| -2-ра проява | | 50% |
| -3-та проява | | Трайно прекратяване на лечението |

| | | |
|--------------|---|-------------|
| -4-та проява | | |
| • Степен 4 | | |
| -1-ва проява | Трайно прекратяване на лечението <i>или</i> ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване до степен 0-1 | 50% |
| -2ра проява | Трайно прекратяване 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 критерии за терминология на нежелани събития (CTCAE) на Програмата за оценка на онкологична терапия, Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.0. 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. 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 трябва да бъде прекъснато.

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

Изменение на дозата, поради токсичност когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да бъде направено съобразно Таблица 3 по-горе за капецитабин и съобразно съответните кратки характеристики на продукта за другите лекарствени продукти.

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

При поява на токсичност по време на терапевтичен цикъл, за която лекуващия лекар счита че не е свързана с капецитабин, приложението на капецитабин трябва да бъде продължено, а дозата на другия продукт трябва да се адаптира в зависимост от информацията за предписването му.

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

Тази препоръка е приложима за всички показания и 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 направи съобразно Таблица 3 по-горе за капецитабин и в съответствие с кратките характеристики на продуктите за останалите лекарствени продукти.

Адаптиране на дозировката за специални популации:

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Капецитабин е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min [Cockcroft and Gault] в началото). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min като изходен показател) е повишена в сравнение с общата популация. При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност, преди лечението се препоръчва понижаване на дозата до 75% от изходната доза от 1 250 mg/m². При пациенти с умерено бъбречно увреждане, като изходна стойност не се изисква намаляване на дозата за начална доза от 1 000 mg/m². При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 51-80 ml/min в началото) 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 спиране 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 Сареситабин Тева трябва да бъде прекратено. Тези препоръки за адаптиране на дозите при бъбречно увреждане са приложими както за монотерапия, така и при комбинираната му употреба (вижте също и точка “Пациенти в старческа възраст” по-долу).

Пациенти в старческа възраст

При монотерапия с капецитабин 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 ≥60-годишна възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Когато капецитабин е използван в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст (≥65 години) се получили повече нежелани реакции от степен 3 и 4, включително такива, водещи до спиране на лечението в сравнение с по-млади пациенти.

Препоръчва се внимателно мониториране на пациентите ≥60 години.

- *В комбинация с доцетаксел:* при пациенти на и над 60 години е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 (вж. Точка 5.1). За пациенти на възраст на и над 60 години се препоръчва намаляване на началната доза капецитабин до 75% (950 mg/m² два пъти дневно).
- *В комбинация с иринотекан:* за пациенти на и над 65 години се препоръчва намаляване на началната доза до 800 mg/m² два пъти дневно.

Педиатрична популация

Липсва опит с Сареситабин Тева при педиатрична популация за рак на дебело черво, колоректален рак, стомашен рак и рак на гърдата.

Начин на приложение

Сареситабин Тева филмирани таблетки трябва да се поглъщат с вода 30 минути след хранене.

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции на терапията с флуоропиримидин,
- Свръхчувствителност към капецитабин или някое от помощните вещества описани в точка 6.1 или флуороурацил,
- При пациенти с известен дефицит на дихидропириминид дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4),
- По време на бременност и кърмене,
- При пациенти с тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения,
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане,
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min),
- Лечение със соривудин или негови химически 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

Доза лимитираща токсичност включва диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдром “ръка-крак” (кожна реакция на ръката и стъпалото, палмарно-плантарна еритродисестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не изискват трайно спиране на терапията, въпреки че може да се наложи спиране на дозата или намаляването ѝ.

Диария. Пациентите с тежка диария трябва да бъдат внимателно мониторираны и да се провежда водно-електролитна субституираща терапия при обезводняване. Може да се използва стандартно антидиарийно 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 редуцира (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 еритродисестезия или като акрална еритема предизвикана от химиотерапия). Синдромът “ръка-крак” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дисестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или еритема на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които не нарушават нормалната дейност на пациента. При степен 2 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава болезнена еритема и подуване на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които нарушават ежедневната активност на пациента. При степен 3 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава влажна десквамация, улцерация, образуване на мехури и силна болка в ръцете и/или краката и/или изразен дискомфорт, които не позволяват на пациента да работи или да осъществява ежедневната си активност. Ако се появи синдром “ръка-крак” от степен 2 или 3, трябва да се прекъсне приложението на капецитабин, докато събитието не изчезне или не намалее интензитетът му до степен 1. След степен 3 на синдрома “ръка-крак” трябва да се намалят следващите дози на капецитабин. Когато капецитабин и цисплатина се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин В6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефикасността на цисплатина.

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 анамнеза за исхемична болест на сърцето в миналото. 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. Необходима е 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. Необходима е предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

Заболяване на централната или периферна нервна система: Необходима е 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: Необходима е предпазливост при пациенти със захарен диабет или електролитни нарушения, тъй като те може да се влошат по време на лечение с капецитабин.

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

Чернодробно увреждане: Поради 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. Приема на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина $>3,0 \times \text{ULN}$ или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) $>2,5 \times \text{ULN}$. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови когато стойностите на билирубин се намалят до $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ или на 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 тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) в сравнение с общата популация (вж. точка 4.2 и 4.3).

Дефицит на DPD: Рядко, неочакваната тежка токсичност (напр. стоматит, диария, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-FU, се дължи на дефицит на активността на DPD. Следователно, не може да се изключи връзка между намалените нива на DPD и увеличените, потенциално фатални токсични ефекти на 5-FU.

Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да се появят животозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозиране (вж. точка 4.9). В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно до отзвучаване на наблюдаваната токсичност. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

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

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

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 взаимодействията „лекарство-лекарство” между капецитабин и други субстрати на CYP 2C9. Трябва да се внимава, когато капецитабин се прилага едновременно със субстрати на 2C9 (напр. фенитоин). Вижте също взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина по-долу и точка 4.4.

Антикоагуланти производни на кумарина: изменения в показателите за кръвосъсирване и/или кръвене се съобщават при пациенти, приемащи капецитабин едновременно с антикоагуланти производни на кумарина като варфарин и фенпрокумон. Тези реакции 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 метаболизма на R-варфарин не е бил засегнат, тези резултати показват, че капецитабин оказва низходяща регулация върху изоензим 2C9, но няма ефект върху изоензими 1A2 и 3A4. Пациентите, които приемат антикоагуланти производни на кумарина едновременно с капецитабин, трябва да се наблюдават редовно за изменения в показателите за кръвосъсирване (PT или INR) и дозата на антикоагуланта трябва да се коригира съответно.

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

Фолинова киселина: изследване върху 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 има ефект върху фармакодинамиката на капецитабин и токсичността му може да се засили от фолиновата киселина: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин приложена самостоятелно интермитентно е 3 000 mg/m² на ден и само 2 000 mg/m² на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно).

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

Антиациди: изследван е ефектът на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид върху фармакокинетиката на капецитабин. Установено е слабо увеличение на плазмените концентрации на капецитабин и на един метаболит (5'-DFCR); не е установен 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/m² на ден, когато се комбинира с интерферон алфа-2a (3 MIU/m² дневно) в сравнение с 3 000 mg/m² на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

Лъчетерапия: MTD на капецитабин приложен самостоятелно по интермитентна схема е 3 000 mg/m² на ден, докато при комбиниране с лъчетерапия при рак на дебелото черво MTD на капецитабин е 2 000 mg/m² на ден, като се използва или непрекъснатата схема или облъчване всеки ден от понеделник до петък при 6-седмичен курс на лъчетерапия.

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

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

Взаимодействие с храна: при всички клинични проучвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега 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 резорбция на капецитабин (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3 000 пациенти лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия за множество показания. Профилите на безопасност на капецитабин като монотерапия при популации с метастазирал рак на млечната жлеза, метастазирал колоректален карцином и като адювантна терапия при карцином на дебелото черво са сравними. Вижте точка 5.1 за подробности от основните клинични 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 били стомашно-чревни нарушения (предимно диария, гадене, повръщане, коремна болка, стоматит), синдром ръка-крак (палмарно-плантарна еритродисестезия), умора, астения, анорексия, кардиотоксичност, влошаване на бъбречната дисфункция при пациенти с предшестваща компрометирана бъбречна функция и тромбоза/емболизъм.

Таблично резюме на нежеланите реакции

НЛР, за които изследователят счита, че са възможно, вероятно или далечно свързани с прилагането на капецитабин са изброени в таблица 4 за капецитабин като монотерапия и в таблица 5 за капецитабин прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Следните названия са използвани за степенуване на НЛР по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата а , 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 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 докладвани 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 (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i> | Много редки |
|---|--------------------------------------|---|--|-------------|
| <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, малигнени, бенигнени и неопределени</i> | - | - | Липома | |
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i> | - | Неутропения, Анемия | Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Удължено международно нормализирано съотношение /удължено протромбиново време | |
| <i>Нарушения на имунната система</i> | - | - | Свръхчувствителност | |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i> | Анорексия | Дехидратация, Намаляване на телесното тегло | Диабет, хипокалиемия, Нарушение на апетита, Малнутриция, Хипертриглицер | |

| Телесна система | Много чести <i>Всички степени</i> | Чести <i>Всички степени</i> | Нечести <i>Тежки и/или животозастраш аващи (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i> | Много редки |
|---|--------------------------------------|---|--|--|
| | | | идемия, | |
| <i>Психиатрични нарушения</i> | - | Безсъние Депресия | Състояние на обърканост, Панически атаки, Депресивно настроение, Понижено либидо | |
| <i>Нарушения на нервната система</i> | - | Главоболие, Летаргия, Замаяност, Парестезия Дисгезия | Афазия, Нарушения на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения на баланса, Сетивни нарушения, Периферна невропатия | |
| <i>Нарушения на окото</i> | - | Повишена лакримация, Конюнктивит, Възпаление на окото | Намалена зрителна острота, Диплопия | Стеноза на слъзния канал |
| <i>Нарушения на ухото и лабиринта</i> | - | - | Вертиго, Болка в ухото | |
| <i>Сърдечни нарушения</i> | - | - | Нестабилна ангина, Стенокардия, Миокардна ишемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия | Камерно мъждене Удължаване на QT-интервала, <i>Torsade de pointes</i> Брадикардия |
| <i>Съдови нарушения</i> | - | Тромбофлебит | Дълбока венозна тромбоза Хипертония Петехии Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници | |
| <i>Респираторни, гръдни и</i> | - | Диспнея, Епистаксис, | Белодробна емболия, | |

| Телесна система | Много чести <i>Всички степени</i> | Чести <i>Всички степени</i> | Нечести <i>Тежки и/или животозастраш аваци (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i> | Много редки |
|--|---|--|---|--|
| <i>медиастинални нарушения</i> | | Кашлица, Ринорея | Пневмоторакс Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие | |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i> | Диария, Повръщане, Гадене, стоматит, Коремна болка | Стомашно-чревна Хеморагия, Констипация, Болка в горната коремна половина, Диспепсия, Флатуленция, Сухота в устата | Тънкочревна обструкция, Асцит, Ентерит, гастрит, Дисфагия, Болка в долната коремна половина, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв в изпражненията | |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i> | - | Хипербилирубинемия, Променени чернодробни функционални тестове | Жълтеница | Чернодробна недостатъчност Холестатичен Хепатит |
| <i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i> | Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия | 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 Фоточувствителност, Палмарен еритем Оток на лицето, Пурпура, “Radiation recall” синдром (късни токсични прояви, свързани с облъчването) | |
| <i>Нарушения на мускуло-скелетната система и</i> | - | Болка в крайниците Болка в гърба, Артралгия | Подуване на ставите, Болка в костите Болка в лицето | |

| Телесна система | Много чести <i>Всички степени</i> | Чести <i>Всички степени</i> | Нечести <i>Тежки и/или животозастраш аващи (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i> | Много редки |
|--|--------------------------------------|---|--|-------------|
| <i>съединителната тъкан</i> | | | Мускуло- скелетно схващане, мускулна слабост | |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i> | - | - | Хидронефроза, Инконтиненция на урина, Хематурия, Никтурия, Повишение на серумния креатинин | |
| <i>Нарушения на възпроизводител ната 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:

Таблица 5 описва НЛР свързани с употребата на капецитабин в комбинация с различни химиотерапевтични схеми при различни индикации, 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 тези наблюдавани при монотерапия с капецитабин или са били наблюдавани с **по-висока честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. Таблица 4). Нечестите НЛР докладвани за капецитабин в комбинирана терапия съответстват на НЛР докладвани за монотерапия с капецитабин или за монотерапия с лекарствен продукт от комбинацията (по литературни данни и/или съответната Кратка характеристика на продукта).

Някои от НЛР са реакции, които са често наблюдавани с лекарствен 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 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 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, ⁺ Инфекции, Орален херпес |
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i> | ⁺ Неутропения, ⁺ Левкопения, ⁺ Анемия, ⁺ Неутропенична треска, Тромбоцитопения | Миелосупресия, ⁺ Фебрилна Неутропения |
| <i>Нарушения на имунната система</i> | - | Свръхчувствителност |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i> | Намален апетит | Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагниемия, Хипокалциемия, Хипергликемия |
| <i>Психиатрични нарушения</i> | - | Нарушения на съня, тревожност |
| <i>Нарушения на нервната система</i> | Парестезия и дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дисгезия, Главоболие | Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипестезия |
| <i>Нарушения на окото</i> | Повишено слъзоотделяне | Зрителни нарушения, Сухи очи, Болка в окото, Зрително увреждане, Замъглено зрение |
| <i>Нарушения на ухото и лабораторнта</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, Кореман дискомфорт |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i> | - | Нарушение на чернодробната функция |
| <i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i> | Алоpecia, Нарушения на ноктите | Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания |
| <i>Нарушения на мускуло-</i> | Миалгия, Артралгия, Болка в | Болка в челюстта, Мускулни |

| Телесна система | Много чести | Чести |
|--|---|--|
| | <i>Всички степени</i> | <i>Всички степени</i> |
| <i>скелетната система и съединителната тъкан</i> | крайниците | 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 инжектирането, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране |
| <i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i> | - | Контузия |

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

Постмаркетингов опит

Следните допълнителни сериозни нежелани лекарствени реакции са открити по време на постмаркетинговия опит:

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

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

Описание на определени нежелани реакции

Синдром “ръка-крак” (вж. точка 4.4):

За дозата капецитабин 1 250 mg/m² 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 рамото на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1 000 mg/m² 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 (всички степени) възниква при

2 066 (43%) пациенти след медианно време от 239 дни [95% CI 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани проучвания следните ковариати са били статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на СРК: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), намаляване на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg), увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици, увеличаване на продължителността на лечението по време на 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, 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 в всички комбинирани проучвания следните ковариати са били 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 били 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 били свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични проучвания, включващи 949 пациенти (2 проучвания фаза III и 5 клинични проучвания 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%.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти ≥ 60 -годишна възраст на 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 степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60 -годишна възраст. При пациенти ≥ 60 години на лечение с капецитабин плюс доцетаксел са наблюдавани също и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60 години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания увеличаването на възрастта (с увеличения 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 на лечение с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином) е показал повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (36% при пациентите без бъбречно увреждане n=268, срещу

съответно 41% при пациентите с леко увреждане n=257 и 54% при болните с умерено увреждане n=59) (вж. точка 5.2). Пациентите с умерено увредена бъбречна функция показват повишена честота на случаи на намаляване на дозата (44%) срещу 33% и 32% при пациенти без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане и повишена честота на случаи на ранно оттегляне от лечението (21% оттегляне през първите два цикъла) срещу 5% и 8% при пациентите без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане.

4.9 Предозиране

Проявите на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене и кървене, и миелосупресия. Лекарственото 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 дезоксиуридилловата киселина до тимидилова киселина и по този начин повлиява синтеза на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК). Включването на 5-FU води също и до инхибиране на РНК и до синтез на белтъците. Тъй като ДНК и РНК са особено важни за клетъчното деление и растеж, ефектът на 5-FU може да води до създаване на тимидинов дефицит, който провокира небалансиран растеж и смърт на клетката. Ефектите на 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 фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадий III (С по Dukes), 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/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 i.v. 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 болест при популацията според протокола (коэффициент на риск 0,92; 95% CI 0,80-1,06). В цялата рандомизирана популация тестовите за разлика между капецитабин и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост са показали рискови коефициенти от 0,88 (95% CI 0,77-1,01; p=0,068) и 0,86 (95% CI 0,74-1,01; p=0,060) съответно. Средното проследяване по време на анализа е било 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Соx 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 (коефициент на риска 0,849; 95% CI 0,739-0,976; p=0,0212), както и на общата преживяемост (коефициент на риск 0,828; 95% CI 0,705-0,971; p=0,0203).

Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (Dukes' C), подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично 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/m² два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатина (130 mg/m² интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 болни са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за DFS при ITT популацията 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 DFS за 3 години е била 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 е показал тенденция към по-добра OS с HR от 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), което се изразява в 13% намаляване на риска от смърт. Честотата на OS за 5 години е 78% при XELOX срещу 74% при 5-FU/LV. Данните от ефикасността се основават на медианно време на наблюдение от 59 месеца за OS и 57 за DFS. Честотата на оттегляне от клиничното 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 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/m² два пъти дневно за две седмици, последвани 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 Мауо: 20 mg/m² левковорин i.v., последван от 425 mg/m² 5-FU болус i.v., в дни 1 до 5, през 28 дни). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 25,7% (за капецитабин) срещу 16,7% (схема на лечение на Мауо); p < 0,0002. Средното време до прогресиране е било 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на Мауо). Медианната преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) спрямо 391 дни (схема на Мауо). По настоящем 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 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 е състояло 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 1 401 пациенти в четири различни терапевтични групи, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-1 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-1 плюс бевацизумаб. За терапевтичните схеми вижте Таблица 6.

Таблица 7 Терапевтични схеми в проучване NO16966 (mCRC)

| | Лечение | Начална доза | Схема |
|-------------------------------|--------------|---------------------------------|--|
| FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + | Оксалиплатин | 85 mg/m ² i.v., 2 h | Оксалиплатин на Ден 1, всеки 2 седмици |
| | Левковорин | 200 mg/m ² i.v., 2 h | Левковорин на Ден 1 и 2, всеки 2 седмици |

| | | | |
|--|-------------------------|--|--|
| Бевацизумаб | 5-Флуороурацил | 400 mg/m ² i.v. болус, последвани от 600 mg/m ² i.v., 22 h | седмици 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 min | Ден 1, преди FOLFOX-4, всеки 2 седмици |
| XELOX или XELOX+ Бевацизумаб | Оксалиплатин | 130 mg/m ² i.v. 2 h | Оксалиплатин на Ден 1, всеки 3 седмици |
| | Капецитабин | 1 000 mg/m ² 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 min | 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 *intent-to-treat* популацията (вж. таблица 8). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 8). В изследователския анализ предварително е 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% CI 0,84-1,22). Медианният период на проследяване към времето на първичните анализи в *intent-to-treat* популацията е бил 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в таблица 8. Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (ПБП) с лечение обаче не е потвърдил резултатите от общия анализ на ПБП и общата преживяемост (ОП): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е бил 1,24 с 97,5% CI 1,07-1,44. Въпреки че анализите на чувствителността показват, че разликите в схемите на лечение и времето на оценка на тумора влияят върху анализа на ПБП с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

Таблица 8 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността 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 | Медианно време до събитието (дни) | Коефициент на риск (97,5% CI) | |
| Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването | | | |
| EPP | 241 | 259 | 1,05 (0,94; 1,18) |
| ITT | 244 | 259 | 1,04 (0,93; 1,16) |
| Показател: Обща преживяемост | | | |
| EPP | 577 | 549 | 0,97 (0,84; 1,14) |
| ITT | 581 | 553 | 0,96 (0,83; 1,12) |
| ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 1 ГОДИНА | | | |
| Популация | Медианно време до събитието (дни) | Коефициент на риск (97,5% CI) | |
| Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването | | | |
| EPP | 242 | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ITT | 244 | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |

| Показател: Обща преживяемост | | | |
|------------------------------|-----|-----|-------------------|
| ЕРР | 600 | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ИТТ | 602 | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

*ЕРР=популацията пациенти, отговаряща на критериите за включване в клиничното проучване; **ИТТ=intent-to-treat популация.

Данните от едно рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III (CAIRO) подкрепят приложението на капецитабин в начална доза от 1 000 mg/m² в продължение на 2 седмици през 3 седмици в комбинация с иринотекан като лечение от първа линия, при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 820 пациенти са били рандомизирани да получават последователно лечение (n=410) или комбинирано лечение (n=410). Последователното лечение е включвало първа линия на лечение с капецитабин (1 250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), втора линия с иринотекан (350 mg/m² на ден 1) и трета линия в комбинация с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) и оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1). Комбинираното лечение е включвало първа линия на лечение с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), комбинирано с иринотекан (250 mg/m² на ден 1) (XELIRI) и втора линия с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) плюс оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1). Всички терапевтични цикли са прилагани през интервал от 3 седмици. При първата линия на лечение медианната преживяемост без прогресиране на заболяването в популацията с “намерение за лечение” е била 5,8 месеца (95% CI 5,1 - 6,2 месеца) при монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95% CI 7,0 - 8,3 месеца; p=0,0002) при XELIRI.

Данните от междинния анализ на едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза II (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 800 mg/m² 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/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), иринотекан (200 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30 до 90 минутна инфузия в ден 1-ви на всеки 3 седмици); общо 118 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин, комбинирано с оксалиплатина плюс бевацизумаб: капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), оксалиплатина (130 mg/m² под формата на 2 часова инфузия в ден 1-ви на 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 *intent-to-treat* популацията 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 фаза III (NO16967) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина като втора линия лечение на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които са получавали предшестващо 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 7. 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 *intent-to-treat* популацията (вж. таблица 9). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 9). Медианното проследяване към времето на първичните анализи в *intent-to-treat* популацията е било 2,1 години; данните от анализите след още 6 месеца на проследяване също са включени в таблица 9.

Тааблица 9 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично проучване NO16967

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

Авансирал карцином на стомаха:

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като първа линия на лечение на напреднал стомашен карцином (ML17032). В това проучване 160 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин ($1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от 7-дневен период на почивка) и цисплатин ($80\ \text{mg}/\text{m}^2$ като 2-часова инфузия на всеки 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU ($800\ \text{mg}/\text{m}^2$ дневно, продължителна инфузия на ден 1 до 5 всеки 3 седмици) и цисплатина ($80\ \text{mg}/\text{m}^2$ под формата на 2-часова инфузия на ден 1 всеки 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатина са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатина по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95% CI 0,63-1,04). Средната преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатина). Рисковият коефициент на продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е бил подобен на рисковия коефициент на преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95% CI 0,64-1,13). Средната продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатина).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово клинично проучване фаза III, което 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 авансирал стомашен карцином (REAL-2). В това проучване 1 002 пациенти са били рандомизирани в 2x2 факториален дизайн към едно от следните 4 рамена:

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

- EOF: епирубицин (50 mg/m^2 като болус на ден 1 всеки 3 седмици), оксалиплатин (130 mg/m^2 прилаган като 2-часова инфузия на ден 1 всеки три седмици), и 5-FU (200 mg/m^2 дневно като продължителна инфузия през централен венозен катетър).
- EOX: епирубицин (50 mg/m^2 като болус на ден 1 всеки 3 седмици), оксалиплатин (130 mg/m^2 прилаган като 2-часова инфузия на ден 1 всеки три седмици), и капецитабин (625 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 (коефициент на риск 0,86; 95% CI 0,8-0,99) и при схеми на лечение, основаващи се на оксалиплатина спрямо схемите на лечение, основаващи се на цисплатина (коефициент на риск 0,92; 95% CI 0,80-1,1). Средната обща преживяемост е била 10,9 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабин и 9,6 месеца при схеми на базата на 5-FU. Средната обща преживяемост е била 10,0 месеца при схеми на лечение на базата на цисплатин и 10,4 месеца при схеми на лечение на базата на оксалиплатина.

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

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и авансирал карцином на стомаха: мета-анализ:
Един мета-анализ на шест клинични проучвания (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 3 074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Медианното време на обща преживяемост е било 703 дни (95% CI: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95% CI: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Рисковият коефициент за обща преживяемост е бил 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, $p=0,0489$), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са по-добри от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.

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 фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал карцином на млечната жлеза след неуспех на цитостатична химиотерапия включваща антрациклин. В това проучване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с капецитабин ($1 250 \text{ mg/m}^2$ два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1-седмичен период на почивка и доцетаксел 75 mg/m^2 като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно (100 mg/m^2 като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p=0,0126$). Средната преживяемост е била 442 дни (капецитабин + доцетаксел) срещу 352 дни (доцетаксел самостоятелно). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 41,6% (капецитабин + доцетаксел) срещу 29,7% (доцетаксел самостоятелно); $p=0,0058$. Времето до прогресиране на заболяването е било по-дълго в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p<0,0001$). Средното време до прогресиране е било 186 дни за (капецитабин + доцетаксел) срещу 128 дни (доцетаксел самостоятелно).

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

Данните от две многоцентрови клинични проучвания 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 антрациклини не е показано. В тези проучвания общо 236 пациенти са лекувани с капецитабин ($1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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 била 20% (за първото проучване) и 25% (за второто проучване). Средното време до прогресиране е било 93 и 98 дни. Средната преживяемост е била 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 рак 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: 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).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капецитабин е била изследвана в диапазона на дози от 502-3 514 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{ден}$. Параметрите на капецитабин, 5'-дезокси-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезокси-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

С лед 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 $1250\ \text{mg}/\text{m}^2$, приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации (C_{max} в $\mu\text{g}/\text{ml}$) 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ в $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 (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 β-уреидопропионазата разцепва FUPA до α-флуоро-β-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицит на DPD може да доведе до повишена токсичност на капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.4).

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$ в часове) на капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е бил 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 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 mg/m² два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, тоталният билирубин, серумният албумин, ASAT и ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

Пациенти с чернодробно увреждане поради чернодробни метастази: Според фармакокинетичния анализ при онкоболни 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 с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който е включвал 234 пациенти (46%) на възраст 65 години и по-възрастни е показал, че възрастта не повлиява върху фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се 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/m² капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни, японски пациенти (n=18) са имали с около 36% по-ниска C_{max} и с 24% по-ниска AUC на капецитабин в сравнение с пациенти от бялата раса (n=22). Японските пациенти са имали също около 25% по-ниска C_{max} и 34% по-ниска AUC на FBAL от белите

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

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

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

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

Капецитабин няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за гена 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

Ядро на таблетката:

Лактоза
Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Макрогол
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

150 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC – Алуминиеви блистери съдържащи 60 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 6 блистера от 10 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Pharma B.V.

Computerweg 10

3542DR Utrecht

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/761/001

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

Дата на първо разрешаване: 20 април 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: Една филмирана таблетка съдържа 52,0 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Capecitabine Teva 500 mg са продълговати, двойно изпъкнали, светлооранжеви филмирани таблетки, 16,0 mm x 8,5 mm, с надпис "С" от едната страна на таблетката и "500" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Capecitabine Teva е показан за адювантно лечение на пациенти след оперативно лечение на рак на дебелото черво (стадий С по Duke) (вж. Точка 5.1).

Capecitabine Teva е показан за лечение на метастазирал колоректален карцином (вж. Точка 5.1).

Capecitabine Teva е показан за първа линия лечение на авансирал стомашен карцином в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. Точка 5.1).

Capecitabine Teva в комбинация с доцетаксел (вж. Точка 5.1) е показан за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващата терапия би трябвало да включва антрациклин. Освен това Capecitabine Teva е показан като монотерапия за лечение на пациенти с локално авансирал 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

Capecitabine Teva трябва да се предписва само от квалифицирани лекари с опит в приложението на антинеопластични лекарствени продукти. При всички пациенти се препоръчва внимателно проследяване по време на първия цикъл от лечението. 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 от 1 250 mg/m² и 1 000 mg/m² са представени съответно в таблици 1 и 2.

Дозировка

Препоръчвана дозировка (вж. точка 5.1):

Монотерапия

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

При монотерапия препоръчаната начална доза за капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза е $1\,250\text{ mg/m}^2$, прилагана два пъти дневно (сутрин и вечер, еквивалентни 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.

Комбинирана терапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на стомаха

При комбинирано лечение, препоръчаната 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 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. Преди приложение на цисплатина на пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатина, трябва да се започне премедикация за подържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане, съгласно кратката характеристика на цисплатина. При пациенти, които са на лечение с комбинация от капецитабин и оксалиплатин се препоръчва премедикация с антиеметици съобразно 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, препоръчаната начална доза на капецитабин в 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 mg/m^2 като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици. Преди приложението на доцетаксел на пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид като дексаметазон, съобразно кратката характеристика на доцетаксел.

Изчисляване на дозата на Capecitabine Teva

Таблица 1 Изчисляване на стандартна и намалена доза съобразно телесната повърхност за начална доза капецитабин от $1\,250\text{ mg/m}^2$

| | Ниво на доза от $1\,250\text{ mg/m}^2$ (два пъти дневно) | | | | |
|---|--|--|-----------------|---|---|
| | Пълна доза $1\,250\text{ mg/m}^2$ | Брой таблетки от 150 mg и/или таблетки 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 приема (mg) |
| $\leq 1,26$ | 1 500 | - | 3 | 1 150 | 800 |
| 1,27-1,38 | 1 650 | 1 | 3 | 1 300 | 800 |
| 1,39-1,52 | 1 800 | 2 | 3 | 1 450 | 950 |
| 1,53-1,66 | 2 000 | - | 4 | 1 500 | 1 000 |
| 1,67-1,78 | 2 150 | 1 | 4 | 1 650 | 1 000 |
| 1,79-1,92 | 2 300 | 2 | 4 | 1 800 | 1 150 |
| 1,93-2,06 | 2 500 | - | 5 | 1 950 | 1 300 |
| 2,07-2,18 | 2 650 | 1 | 5 | 2 000 | 1 300 |
| $\geq 2,19$ | 2 800 | 2 | 5 | 2 150 | 1 450 |

Таблица 2 Изчисляване на стандартната и намалена доза според телесната повърхност при начална доза капецитабин от $1\,000\text{ mg/m}^2$

| Ниво на доза от 1 000 mg/m ² (два пъти дневно) | | | | | |
|---|---------------------------------------|--|--------|------------------------|------------------------|
| | Пълна доза 1 000 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%) | Намалена доза (50%) |
| | | 150 mg | 500 mg | 750 mg/m ² | 500 mg/m ² |
| Телесна повърхност (m ²) | Доза на прием (mg) | | | Доза на прием (mg) | Доза на прием (mg) |
| ≤1,26 | 1 150 | 1 | 2 | 800 | 600 |
| 1,27-1,38 | 1 300 | 2 | 2 | 1 000 | 600 |
| 1,39-1,52 | 1 450 | 3 | 2 | 1 100 | 750 |
| 1,53-1,66 | 1 600 | 4 | 2 | 1 200 | 800 |
| 1,67-1,78 | 1 750 | 5 | 2 | 1 300 | 800 |
| 1,79-1,92 | 1 800 | 2 | 3 | 1 400 | 900 |
| 1,93-2,06 | 2 000 | - | 4 | 1 500 | 1 000 |
| 2,07-2,18 | 2 150 | 1 | 4 | 1 600 | 1 050 |
| ≥2,19 | 2 300 | 2 | 4 | 1 750 | 1 100 |

Адаптиране на дозата по време на лечението:

Общи положения

Токсичните прояви, които се дължат на приложението на капецитабин може да се контролират със симптоматично лечение и/или промяна на дозата (спиране на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да бъде повишавана отново по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да станат сериозни или животозастрашаващи, напр. алопеция, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза, без да се намалява или прекъсва. Пациентите, които приемат капецитабин трябва да бъдат информирани за необходимостта да прекъснат лечението незабавно, ако се появят умерени или тежки прояви на токсичност. Дозите на капецитабин, които са били пропуснати поради токсични прояви, не се заместват. При токсичност се препоръчват следните изменения на дозата:

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

| Степени на Токсичност* | Промени на дозата по време на цикъла на лечение | Промени на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза) |
|------------------------|---|---|
| • <i>Степен 1</i> | Поддържа се дозата | Поддържа се дозата |
| • <i>Степен 2</i> | | |
| -1-ва проява | Прекратява се до възстановяване на степен 0-1 | 100% |
| -2-ра проява | | 75% |
| -3-та проява | | 50% |
| -4-та проява | Прекратява се лечението изобщо | Неприложимо |
| • <i>Степен 3</i> | | |
| -1-ва проява | Прекратява се до възстановяване до степен 0-1 | 75% |
| -2-ра проява | | 50% |
| -3-та проява | | Трайно прекратяване на лечението |

| | | |
|-------------------|---|-------------|
| -4-та проява | | |
| • <i>Степен 4</i> | | |
| -1-ва проява | Трайно прекратяване на лечението <i>или</i> ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване до степен 0-1 | 50% |
| -2ра проява | Трайно прекратяване 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 критерии за терминология на нежелани събития (CTCAE) на Програмата за оценка на онкологична терапия, Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.0. 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. 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 трябва да бъде прекъснато.

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

Изменение на дозата, поради токсичност когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да бъде направено съобразно Таблица 3 по-горе за капецитабин и съобразно съответните кратки характеристики на продукта за другите лекарствени продукти.

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

При поява на токсичност по време на терапевтичен цикъл, за която лекуващия лекар счита че не е свързана с капецитабин, приложението на капецитабин трябва да бъде продължено, а дозата на другия продукт трябва да се адаптира в зависимост от информацията за предписването му.

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

Тази препоръка е приложима за всички показания и 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 направи съобразно Таблица 3 по-горе за капецитабин и в съответствие с кратките характеристики на продуктите за останалите лекарствени продукти.

Адаптиране на дозировката за специални популации:

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Капецитабин е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min [Cockcroft and Gault] в началото). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min като изходен показател) е повишена в сравнение с общата популация. При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност, преди лечението се препоръчва понижаване на дозата до 75% от изходната доза от 1 250 mg/m². При пациенти с умерено бъбречно увреждане, като изходна стойност не се изисква намаляване на дозата за начална доза от 1 000 mg/m². При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 51-80 ml/min в началото) 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 спиране 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 Сареситабине Тева трябва да бъде прекратено. Тези препоръки за адаптиране на дозите при бъбречно увреждане са приложими както за монотерапия, така и при комбинираната му употреба (вижте също и точка "Пациенти в старческа възраст" по-долу).

Пациенти в старческа възраст

При монотерапия с капецитабин 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 ≥ 60 -годишна възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Когато капецитабин е използван в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) се получили повече нежелани реакции от степен 3 и 4, включително такива, водещи до спиране на лечението в сравнение с по-млади пациенти.

Препоръчва се внимателно мониториране на пациентите ≥ 60 години.

- *В комбинация с доцетаксел:* при пациенти на и над 60 години е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 (вж. Точка 5.1). За пациенти на възраст на и над 60 години се препоръчва намаляване на началната доза капецитабин до 75% (950 mg/m² два пъти дневно).
- *В комбинация с иринотекан:* за пациенти на и над 65 години се препоръчва намаляване на началната доза до 800 mg/m² два пъти дневно.

Педиатрична популация

Липсва опит с Сареситабине Тева при педиатрична популация за рак на дебело черво, колоректален рак, стомашен рак и рак на гърдата.

Начин на приложение

Сареситабине Тева филмирани таблетки трябва да се поглъщат с вода 30 минути след хранене.

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции на терапията с флуоропиримидин,
- Свръхчувствителност към капецитабин или някое от помощните вещества описани в Точка 6.1 или флуороурацил,
- При пациенти с известен дефицит на дихидропириминид дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4),
- По време на бременност и кърмене,
- При пациенти с тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения,
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане,
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min),
- Лечение със соривудин или негови химически 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

Доза лимитираща токсичност включва диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдром “ръка-крак” (кожна реакция на ръката и стъпалото, палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не изискват трайно спиране на терапията, въпреки че може да се наложи спиране на дозата или намаляването ѝ.

Диария. Пациентите с тежка диария трябва да бъдат внимателно мониторираны и да се провежда водно-електролитна субституираща терапия при обезводняване. Може да се използва стандартно антидиарийно 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 редуцира (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” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или еритема на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които не нарушават нормалната дейност на пациента.

При степен 2 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава болезнена еритема и подуване на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които нарушават ежедневната активност на пациента. При степен 3 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава влажна десквамация, улцерация, образуване на мехури и силна болка в ръцете и/или краката и/или изразен дискомфорт, които не позволяват на пациента да работи или да осъществява ежедневната си активност. Ако се появи синдром “ръка-крак” от степен 2 или 3, трябва да се прекъсне приложението на капецитабин, докато събитието не изчезне или не намалее интензитетът му до степен 1. След степен 3 на синдрома “ръка-крак” трябва да се намалят следващите дози на капецитабин. Когато капецитабин и цисплатина се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин B6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефикасността на цисплатина.

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 анамнеза за исхемична болест на сърцето в миналото. 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. Необходима е 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. Необходима е предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

Заболяване на централната или периферна нервна система: Необходима е 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: Необходима е предпазливост при пациенти със захарен диабет или електролитни нарушения, тъй като те може да се влошат по време на лечение с капецитабин.

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

Чернодробно увреждане: Поради 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. Приема на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина $>3,0 \times \text{ULN}$ или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) $>2,5 \times \text{ULN}$. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови когато стойностите на билирубин се намалят до $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ или на 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 тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) в сравнение с общата популация (вж. точка 4.2 и 4.3).

Дефицит на DPD: Рядко, неочакваната тежка токсичност (напр. стоматит, диария, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-FU, се дължи на дефицит на активността на DPD. Следователно, не може да се изключи връзка между намалените нива на DPD и увеличените, потенциално фатални токсични ефекти на 5-FU.

Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да се появят животозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозиране (вж. точка 4.9). В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно до отзвучаване на наблюдаваната токсичност. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

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

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

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 взаимодействията „лекарство-лекарство” между капецитабин и други субстрати на CYP 2C9. Трябва да се внимава, когато капецитабин се прилага едновременно със субстрати на 2C9 (напр. фенитоин). Вижте също взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина по-долу и точка 4.4.

Антикоагуланти производни на кумарина: изменения в показателите за кръвосъсирване и/или кръвене се съобщават при пациенти, приемащи капецитабин едновременно с антикоагуланти производни на кумарина като варфарин и фенпрокумон. Тези реакции 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 метаболизма на R-варфарин не е бил засегнат, тези резултати показват, че капецитабин оказва низходяща регулация върху изоензим 2C9, но няма ефект върху изоензими 1A2 и 3A4. Пациентите, които приемат антикоагуланти производни на кумарина едновременно с капецитабин, трябва да се наблюдават редовно за изменения в показателите за кръвосъсирване (PT или INR) и дозата на антикоагуланта трябва да се коригира съответно.

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

Фолинова киселина: изследване върху 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 има ефект върху фармакодинамиката на капецитабин и токсичността му може да се засили от фолиновата киселина: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин приложена самостоятелно интермитентно е 3 000 mg/m² на ден и само 2 000 mg/m² на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно).

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

Антиациди: изследван е ефектът на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид върху фармакокинетиката на капецитабин. Установено е слабо увеличение на плазмените концентрации на капецитабин и на един метаболит (5'-DFCR); не е установен 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/m² на ден, когато се комбинира с интерферон алфа-2a (3 MIU/m² дневно) в сравнение с 3 000 mg/m² на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

Лъчетерапия: MTD на капецитабин приложен самостоятелно по интермитентна схема е 3 000 mg/m² на ден, докато при комбиниране с лъчетерапия при рак на дебелото черво MTD на

капецитабин е 2 000 mg/m² на ден, като се използва или непрекъснатата схема или облъчване всеки ден от понеделник до петък при 6-седмичен курс на лъчетерапия.

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

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

Взаимодействие с храна: при всички клинични проучвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега 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 резорбция на капецитабин (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3 000 пациенти лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия за множество показания. Профилите на безопасност на капецитабин като монотерапия при популации с метастазирал рак на млечната жлеза, метастазирал колоректален карцином и като адювантна терапия при карцином на дебелото черво са сравними. Вижте точка 5.1 за подробности от основните клинични 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 били стомашно-чревни нарушения (предимно диария, гадене, повръщане, коремна болка, стоматит), синдром ръка-крак (палмарно-плантарна еритродисестезия), умора, астения, анорексия, кардиотоксичност, влошаване на бъбречната дисфункция при пациенти с предшестваща компрометирана бъбречна функция и тромбоза/емболизъм.

Таблично резюме на нежеланите реакции

НЛР, за които изследователят счита, че са възможно, вероятно или далечно свързани с прилагането на капецитабин са изброени в таблица 4 за капецитабин като монотерапия и в таблица 5 за капецитабин прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Следните названия са използвани за степенуване на НЛР по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от 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 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 докладвани 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 (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i> | Много редки |
|---|--------------------------------------|---|--|-------------|
| <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, малигнени, бенигнени и неопределени</i> | - | - | Липома | |
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i> | - | Неутропения, Анемия | Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Удължено международно нормализирано съотношение /удължено протромбиново време | |
| <i>Нарушения на имунната система</i> | - | - | Свръхчувствителност | |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i> | Анорексия | Дехидратация, Намаляване на телесното тегло | Диабет, хипокалиемия, Нарушение на апетита, Малнутриция, Хипертриглицер | |

| Телесна система | Много чести <i>Всички степени</i> | Чести <i>Всички степени</i> | Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i> | Много редки |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|---|--|
| | | | идемия, | |
| <i>Психиатрични нарушения</i> | - | Безсъние Депресия | Състояние на обърканост, Панически атаки, Депресивно настроение, Понижено либидо | |
| <i>Нарушения на нервната система</i> | - | Главоболие, Летаргия, Замаяност, Парестезия Дисгезия | Афазия, Нарушения на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения на баланса, Сетивни нарушения, Периферна невропатия | |
| <i>Нарушения на окото</i> | - | Повишена лакримация, Конюнктивит, Възпаление на окото | Намалена зрителна острота, Диплопия | Стеноза на слъзния канал |
| <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 | Камерно мъждене Удължаване на QT-интервала, <i>Torsade de pointes</i> Брадикардия |
| <i>Съдови нарушения</i> | - | Тромбофлебит | Дълбока венозна тромбоза Хипертония Петехии Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници | |
| <i>Респираторни, гръдни и</i> | - | Диспнея, Епистаксис, | Белодробна емболия, | |

| Телесна система | Много чести <i>Всички степени</i> | Чести <i>Всички степени</i> | Нечести <i>Тежки и/или животозастраш аваци (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i> | Много редки |
|--|---|--|---|--|
| <i>медиастинални нарушения</i> | | Кашлица, Ринорея | Пневмоторакс Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие | |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i> | Диария, Повръщане, Гадене, стоматит, Коремна болка | Стомашно-чревна Хеморагия, Констипация, Болка в горната коремна половина, Диспепсия, Флатуленция, Сухота в устата | Тънкочревна обструкция, Асцит, Ентерит, гастрит, Дисфагия, Болка в долната коремна половина, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв в изпражненията | |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i> | - | Хипербилирубинемия, Променени чернодробни функционални тестове | Жълтеница | Чернодробна недостатъчност Холестатичен Хепатит |
| <i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i> | Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия | 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 Фоточувствителност, Палмарен еритем Оток на лицето, Пурпура, “Radiation recall” синдром (късни токсични прояви, свързани с облъчването) | |
| <i>Нарушения на мускуло-скелетната система и</i> | - | Болка в крайниците Болка в гърба, Артралгия | Подуване на ставите, Болка в костите Болка в лицето | |

| Телесна система | Много чести <i>Всички степени</i> | Чести <i>Всички степени</i> | Нечести <i>Тежки и/или животозастраш аваци (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i> | Много редки |
|---|--------------------------------------|--|--|-------------|
| <i>съединителната тъкан</i> | | | Мускуло-скелетно схващане, 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:

Таблица 5 описва НЛР свързани с употребата на капецитабин в комбинация с различни химиотерапевтични схеми при различни индикации, 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 тези наблюдавани при монотерапия с капецитабин или са били наблюдавани с **по-висока честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. Таблица 4). Нечестите НЛР докладвани за капецитабин в комбинирана терапия съответстват на НЛР докладвани за монотерапия с капецитабин или за монотерапия с лекарствен продукт от комбинацията (по литературни данни и/или съответната Кратка характеристика на продукта).

Някои от НЛР са реакции, които са често наблюдавани с лекарствен 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 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 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, ⁺ Инфекции, Орален херпес |
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i> | ⁺ Неутропения, ⁺ Левкопения, ⁺ Анемия, ⁺ Неутропенична треска, Тромбоцитопения | Миелосупресия, ⁺ Фебрилна Неутропения |
| <i>Нарушения на имунната система</i> | - | Свръхчувствителност |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i> | Намален апетит | Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагниемия, Хипокалциемия, Хипергликемия |
| <i>Психиатрични нарушения</i> | - | Нарушения на съня, тревожност |
| <i>Нарушения на нервната система</i> | Парестезия и дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дисгезия, Главоболие | Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипестезия |
| <i>Нарушения на окото</i> | Повишено слъзоотделяне | Зрителни нарушения, Сухи очи, Болка в окото, Зрително увреждане, Замъглено зрение |
| <i>Нарушения на ухото и лабораторнта</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, Кореман дискомфорт |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i> | - | Нарушение на чернодробната функция |
| <i>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</i> | Алопеция, Нарушения на ноктите | Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания |
| <i>Нарушения на мускуло-</i> | Миалгия, Артралгия, Болка в | Болка в челюстта, Мускулни |

| Телесна система | Много чести | Чести |
|--|---|--|
| | <i>Всички степени</i> | <i>Всички степени</i> |
| <i>скелетната система и съединителната тъкан</i> | крайниците | 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 инжектирането, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране |
| <i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i> | - | Контузия |

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

Постмаркетингов опит

Следните допълнителни сериозни нежелани лекарствени реакции са открити по време на постмаркетинговия опит:

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

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

Описание на определени нежелани реакции

Синдром “ръка-крак” (вж. точка 4.4):

За дозата капецитабин 1 250 mg/m² 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 рамото на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1 000 mg/m² 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 (всички степени) възниква при

2 066 (43%) пациенти след медианно време от 239 дни [95% CI 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани проучвания следните ковариати са били статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на СРК: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), намаляване на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg), увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици, увеличаване на продължителността на лечението по време на 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, 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 в всички комбинирани проучвания следните ковариати са били 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 били 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 били свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични проучвания, включващи 949 пациенти (2 проучвания фаза III и 5 клинични проучвания 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%.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти ≥ 60 -годишна възраст на 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 степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60 -годишна възраст. При пациенти ≥ 60 години на лечение с капецитабин плюс доцетаксел са наблюдавани също и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60 години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания увеличаването на възрастта (с увеличения 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 на лечение с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином) е показал повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (36% при пациентите без бъбречно увреждане $n=268$, срещу

съответно 41% при пациентите с леко увреждане $n=257$ и 54% при болните с умерено увреждане $n=59$) (вж. точка 5.2). Пациентите с умерено увредена бъбречна функция показват повишена честота на случаи на намаляване на дозата (44%) срещу 33% и 32% при пациенти без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане и повишена честота на случаи на ранно оттегляне от лечението (21% оттегляне през първите два цикъла) срещу 5% и 8% при пациентите без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане.

4.9 Предозиране

Проявите на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене и кървене, и миелосупресия. Лекарственото 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 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 фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадий III (С по Dukes), 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 ($1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 1-седмичен период на почивка, като тези 3-седмични цикли са продължили 24 седмици) или с 5-FU и левковорин (схема на лечение на клиниката Mayo: $20\ \text{mg}/\text{m}^2$ левковорин i.v., последван от $425\ \text{mg}/\text{m}^2$ 5-FU болус i.v. в дни 1 до 5, през 28 дни в продължение на 24 седмици). Лечението с капецитабин е било поне еквивалентно на i.v. 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест при популацията според протокола (коефициент на риск 0,92; 95% CI 0,80-1,06). В цялата рандомизирана популация тестовите за разлика между капецитабин и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост са показали рискови коефициенти от 0,88 (95% CI 0,77-1,01; $p=0,068$) и 0,86 (95% CI 0,74-1,01; $p=0,060$) съответно. Средното проследяване по време на анализа е било 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Cox анализ е 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 (коефициент на риска 0,849; 95% CI 0,739-0,976; p=0,0212), както и на общата преживяемост (коефициент на риск 0,828; 95% CI 0,705-0,971; p=0,0203).

Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (Dukes' C), подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично 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/m² два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатина (130 mg/m² интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 болни са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за DFS при ITT популацията 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 DFS за 3 години е била 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 е показал тенденция към по-добра OS с HR от 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), което се изразява в 13% намаляване на риска от смърт. Честотата на OS за 5 години е 78% при XELOX срещу 74% при 5-FU/LV. Данните от ефикасността се основават на медианно време на наблюдение от 59 месеца за OS и 57 за DFS. Честотата на оттегляне от клиничното 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 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/m² два пъти дневно за две седмици, последвани 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 Мауо: 20 mg/m² левковорин i.v., последван от 425 mg/m² 5-FU болус i.v., в дни 1 до 5, през 28 дни). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 25,7% (за капецитабин) срещу 16,7% (схема на лечение на Мауо); p < 0,0002. Средното време до прогресиране е било 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на Мауо). Медианната преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) спрямо 391 дни (схема на Мауо). По настоящем 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 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 е състояло 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 1 401 пациенти в четири различни терапевтични групи, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-1 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-1 плюс бевацизумаб. За терапевтичните схеми вижте Таблица 6.

Таблица 7 Терапевтични схеми в проучване NO16966 (mCRC)

| | Лечение | Начална доза | Схема |
|-----------------|--------------|--------------------------------|--|
| FOLFOX-4 или | Оксалиплатин | 85 mg/m ² i.v., 2 h | Оксалиплатин на Ден 1, всеки 2 седмици |

| | | | |
|--|-------------------------|--|--|
| FOLFOX-4 + Бевацизумаб | Левковорин | 200 mg/m ² i.v., 2 h | Левковорин на Ден 1 и 2, всеки 2 седмици |
| | 5-Флуороурацил | 400 mg/m ² i.v. болус, последвани от 600 mg/m ² i.v., 22 h | 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 min | Ден 1, преди FOLFOX-4, всеки 2 седмици |
| XELOX или XELOX+ Бевацизумаб | Оксалиплатин | 130 mg/m ² i.v. 2 h | Оксалиплатин на Ден 1, всеки 3 седмици |
| | Капецитабин | 1 000 mg/m ² 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 min | 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 *intent-to-treat* популацията (вж. таблица 8). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 8). В изследователския анализ предварително е 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% CI 0,84-1,22). Медианният период на проследяване към времето на първичните анализи в *intent-to-treat* популацията е бил 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в таблица 8. Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (ПБП) с лечение обаче не е потвърдил резултатите от общия анализ на ПБП и общата преживяемост (ОП): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е бил 1,24 с 97,5% CI 1,07-1,44. Въпреки че анализите на чувствителността показват, че разликите в схемите на лечение и времето на оценка на тумора влияят върху анализа на ПБП с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

Таблица 8 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността в клинично проучване NO16966

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

| | | | |
|------------------------------|-----|-----|-------------------|
| ITT | 244 | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| Показател: Обща преживяемост | | | |
| ERP | 600 | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ITT | 602 | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

*ERP=популацията пациенти, отговаряща на критериите за включване в клиничното проучване; **ITT=intent-to-treat популация.

Данните от едно рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III (CAIRO) подкрепят приложението на капецитабин в начална доза от 1 000 mg/m² в продължение на 2 седмици през 3 седмици в комбинация с иринотекан като лечение от първа линия, при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 820 пациенти са били рандомизирани да получават последователно лечение (n=410) или комбинирано лечение (n=410). Последователното лечение е включвало първа линия на лечение с капецитабин (1 250 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), втора линия с иринотекан (350 mg/m² на ден 1) и трета линия в комбинация с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) и оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1). Комбинираното лечение е включвало първа линия на лечение с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни), комбинирано с иринотекан (250 mg/m² на ден 1) (XELIRI) и втора линия с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 14 дни) плюс оксалиплатина (130 mg/m² на ден 1). Всички терапевтични цикли са прилагани през интервал от 3 седмици. При първата линия на лечение медианната преживяемост без прогресиране на заболяването в популацията с “намерение за лечение” е била 5,8 месеца (95% CI 5,1 - 6,2 месеца) при монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95% CI 7,0 - 8,3 месеца; p=0,0002) при XELIRI.

Данните от междинния анализ на едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза II (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин с начална доза от 800 mg/m² 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/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), иринотекан (200 mg/m² под формата на 30-минутна инфузия в ден 1-ви от всеки 3-седмичен период) и бевацизумаб (7,5 mg/kg под формата на 30 до 90 минутна инфузия в ден 1-ви на всеки 3 седмици); общо 118 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин, комбинирано с оксалиплатина плюс бевацизумаб: капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на две седмици с последваща 7-дневна почивка), оксалиплатина (130 mg/m² под формата на 2 часова инфузия в ден 1-ви на 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 *intent-to-treat* популацията 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 фаза III (NO16967) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина като втора линия лечение на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които са получавали предшествващо 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 7. 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 *intent-to-treat* популацията (вж. таблица 9). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 9). Медианното проследяване към времето на първичните анализи в *intent-to-treat* популацията е 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 клинично проучване NO16967

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

Авансирал карцином на стомаха:

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като първа линия на лечение на напреднал стомашен карцином (ML17032). В това проучване 160 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от 7-дневен период на почивка) и цисплатин (80 mg/m² като 2-часова инфузия на всеки 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU (800 mg/m² дневно, продължителна инфузия на ден 1 до 5 всеки 3 седмици) и цисплатина (80 mg/m² под формата на 2-часова инфузия на ден 1 всеки 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатина са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатина по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95% CI 0,63-1,04). Средната преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатина). Рисковият коефициент на продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е бил подобен на рисковия коефициент на преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95% CI 0,64-1,13). Средната продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатина).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово клинично проучване фаза III, което 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 авансирал стомашен карцином (REAL-2). В това проучване 1 002 пациенти са били рандомизирани в 2x2 факториален дизайн към едно от следните 4 рамена:

- ECF: епирубицин (50 mg/m² като болус на ден 1 всеки 3 седмици), цисплатин (60 mg/m² като 2-часова инфузия на ден 1 всеки 3 седмици) и 5-FU (200 mg/m² дневно прилагани като продължителна инфузия през централен венозен катетър).

- ЕСХ: епирубицин (50 mg/m^2 като болус на ден 1 всеки 3 седмици), цисплатин (60 mg/m^2 като 2-часова инфузия на ден 1 всеки 3 седмици) и капецитабин (625 mg/m^2 два пъти дневно непрекъснато).
- EOF: епирубицин (50 mg/m^2 като болус на ден 1 всеки 3 седмици), оксалиплатин (130 mg/m^2 прилаган като 2-часова инфузия на ден 1 всеки три седмици), и 5-FU (200 mg/m^2 дневно като продължителна инфузия през централен венозен катетър).
- EOX: епирубицин (50 mg/m^2 като болус на ден 1 всеки 3 седмици), оксалиплатин (130 mg/m^2 прилаган като 2-часова инфузия на ден 1 всеки три седмици), и капецитабин (625 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% CI 0,8-0,99) и при схеми на лечение, основаващи се на оксалиплатина спрямо схемите на лечение, основаващи се на цисплатина (коefficient на риск 0,92; 95% CI 0,80-1,1). Средната обща преживяемост е била 10,9 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабин и 9,6 месеца при схеми на базата на 5-FU. Средната обща преживяемост е била 10,0 месеца при схеми на лечение на базата на цисплатин и 10,4 месеца при схеми на лечение на базата на оксалиплатина.

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

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

Един мета-анализ на шест клинични проучвания (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 3 074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Медианното време на обща преживяемост е било 703 дни (95% CI: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95% CI: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Рисковият коефициент за обща преживяемост е бил 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, $p=0,0489$), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са по-добри от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.

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 фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал карцином на млечната жлеза след неуспех на цитостатична химиотерапия включваща антрациклин. В това проучване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с капецитабин ($1\ 250 \text{ mg/m}^2$ два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1-седмичен период на почивка и доцетаксел 75 mg/m^2 като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно (100 mg/m^2 като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p=0,0126$). Средната преживяемост е била 442 дни (капецитабин + доцетаксел) срещу 352 дни (доцетаксел самостоятелно). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 41,6% (капецитабин + доцетаксел) срещу 29,7% (доцетаксел самостоятелно); $p=0,0058$. Времето до прогресиране на заболяването е било по-дълго в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ($p<0,0001$). Средното време до прогресиране е било 186 дни за (капецитабин + доцетаксел) срещу 128 дни (доцетаксел самостоятелно).

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

Данните от две многоцентрови клинични проучвания 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 продължаване на лечението с антрациклини не е показано. В тези проучвания общо 236 пациенти са лекувани с капецитабин ($1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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 била 20% (за първото проучване) и 25% (за второто проучване). Средното време до прогресиране е било 93 и 98 дни. Средната преживяемост е била 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 рак намлечната 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: 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).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капецитабин е била изследвана в диапазона на дози от 502-3 514 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{ден}$. Параметрите на капецитабин, 5'-дезокси-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезокси-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

С лед 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 $1250\ \text{mg}/\text{m}^2$, приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации (C_{max} в $\mu\text{g}/\text{ml}$) 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ в $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 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 (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 β-уреидопропионазата разцепва FUPA до α-флуоро-β-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицит на DPD може да доведе до повишена токсичност на капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.4).

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$ в часове) на капецитабин, 5'-DFUR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е бил 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 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 mg/m² два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, тоталният билирубин, серумният албумин, ASAT и ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

Пациенти с чернодробно увреждане поради чернодробни метастази: Според фармакокинетичния анализ при онкоболни 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 с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който е включвал 234 пациенти (46%) на възраст 65 години и по-възрастни е показал, че възрастта не повлиява върху фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се 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/m² капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни, японски пациенти (n=18) са имали с около 36% по-ниска C_{max} и с 24% по-ниска AUC на капецитабин в сравнение с пациенти от бялата раса (n=22). Японските

пациенти са имали също около 25% по-ниска C_{max} и 34% по-ниска AUC на FBAL от белите пациенти. Клиничното значение на тези разлики е неизвестно. Не са 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 на маймуни *cynomolgus* и на мишки, е било установено, че той оказва токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоеична системи, които са типични за флуоропиримидините. Тези токсични ефекти са били обратими. При капецитабин са наблюдавани прояви на кожна токсичност, характеризираща се с дегенеративни/регресивни изменения. Капецитабин не е бил токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни *cynomolgus* след интравенозно въвеждане (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m² на ден).

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

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

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

Капецитабин няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за генна мутация V79/HPRT на китайски хамстер). Подобно на други нуклеозидни аналози (напр. 5-FU) обаче, капецитабин 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

Ядро на таблетката:

Лактоза
Микрокристална целулоза
Хипромелоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Макрогол
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

6.6 Вид и съдържание на опаковката

500 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC – Алуминиеви блистери съдържащи 120 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 12 блистера от 10 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/761/002

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

Дата на първо разрешаване: 20 април 2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305,
74770 Opava-Komarov
Чешка република

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Str. 3
89143 Blaubeuren
Германия

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Poland

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

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

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Teva 150 mg филмирани таблетки
капецитабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542DR Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/761/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Capecitabine Teva 150 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Тева 150 mg филмирани таблетки
капецитабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Pharma B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Тева 500 mg филмирани таблетки
капецитабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542DR Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/761/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Capecitabine Teva 500 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР}**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сареситабин Teva 500 mg филмирани таблетки
капецитабин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Pharma B.V

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Сареситабин Тева 150 mg филмирани таблетки капецитабин (capecitabine)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Сареситабин Тева и за какво се използва

Сареситабин Тева принадлежи към група лекарства наречени цитостатични лекарства, които спират растежа на раковите клетки. Сареситабин Тева съдържа капецитабин, който сам по себе си не е цитостатично лекарство. След като се абсорбира от организма, той се превръща в активно противораково лекарство (повече в туморната тъкан, отколкото в нормалните тъкани).

Сареситабин Тева се използва за лечение на рак на дебелото черво, правото черво, стомаха или млечната жлеза. Освен това Сареситабин Тева се използва за предотвратяване на нова поява на рак на дебелото черво след пълното му отстраняване с операция.

Сареситабин Тева може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Сареситабин Тева

Не приемайте Сареситабин Тева

- ако сте алергични към капецитабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Трябва да информирате Вашия лекар, ако знаете, че сте алергични към това лекарство,
- ако преди това сте имали тежки реакции към лечение с флуоропиримидини (група противоракови лекарства, като напр. Флуороурацил),
- ако сте бременна или кърмите,
- ако имате много ниски нива на белите кръвни клетки или тромбоцитите в кръвта (левкопения, неутропения или тромбоцитопения),
- ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми,
- ако имате известен дефицит на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), участващ в метаболизма на урацил и тимин, или
- ако се лекувате сега или сте били лекувани през последните 4 седмици с бривудин, соривудин или сходни класове вещества като част от лечението за херпес зостер инфекция (варицела или херпес зостер).

Предупреждения и предпазни мерки

Кажете на Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Сареситабин Тева:

- ако имате чернодробни или бъбречни заболявания
- ако имате или сте имали сърдечни проблеми (например неправилен сърдечен ритъм или болки в гърдите, челюстта и гърба, предизвикани от физическо усилие и поради проблеми с притока на кръв към сърцето)
- ако имате мозъчно заболяване (например рак, който се е разпространил в мозъка или увреждане на нервите (невропатия))
- ако имате нарушено равновесие на калций (при изследвания на кръвта)
- ако имате диабет
- ако имате диария
- ако сте дехидратирани (обезводнени)
- ако имате нарушения в нивото на йоните в кръвта (електролитни нарушения, наблюдавани при изследванията)
- ако имате анамнеза за очни проблеми, тъй като ще имате нужда от допълнително наблюдение на Вашите очи

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

Деца и юноши

Капеситабин не е показан при деца и юноши. Не давайте капеситабин на деца и юноши.

Други лекарства и Сареситабин Тева

Преди да започнете лечението, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е изключително важно, тъй като прием на повече от едно лекарство по едно и също време може да усилва или отслаби ефекта на лекарствата. Трябва да сте особено предпазливи, ако приемате което и да е от следните лекарства:

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

Сареситабин Тева с храна, напитки и алкохол

Трябва да приемате Сареситабин Тева не по-късно от 30 минути след хранене.

Бременност и кърмене

Преди началото на лечението трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна, ако мислите че може би сте бременна или планирате бременност. Не трябва да приемате Сареситабин Тева ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна. Не трябва да кърмите, докато приемате Сареситабин Тева. Преди приемането на това лекарство трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

Шофиране и работа с машини

Сареситабин Тева може да причини чувство на замаяност, гадене или умора. Поради това е възможно Сареситабин Тева да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини.

Сареситабин Тева съдържа лактоза

Това лекарство съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате **Capcitabine Teva**

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

Капецитабин трябва се предписва само от лекар с опит в използването на противоракови лекарства.

Capcitabine Teva таблетки трябва да се **поглъщат цели, с вода и в рамките на 30 минути след хранене.**

Вашият лекар ще Ви предпише доза и режим на лечение, които са подходящи за Вас. Дозата на Capcitabine Teva се определя в зависимост от повърхността на тялото Ви. Изчислява се като се имат предвид височината и телесното Ви тегло. Обичайната доза за възрастни е $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ телесна повърхност, приети два пъти дневно (сутрин и вечер). Тук са дадени два примера: човек с телесно тегло 64 kg и височина 1,64 m има телесна повърхност от $1,7\ \text{m}^2$ и трябва да приема 4 таблетки от 500 mg и 1 таблетка от 150 mg два пъти дневно. Човек с телесно тегло 80 kg и височина 1,80 m има телесна повърхност от $2,00\ \text{m}^2$ и трябва да приема 5 таблетки от 500 mg два пъти дневно.

Capcitabine Teva таблетки обичайно се приемат в продължение на 14 дни, последвано от 7 дни период на почивка (не се приемат таблетки). Този 21-дневен период е един терапевтичен цикъл.

В комбинация с други лекарства, обичайната доза за възрастни може да е по-малко от $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ телесна повърхност и може да е необходимо да приемате таблетките за различен период от време (напр. всеки ден без период на почивка).

Вашият лекар ще Ви каже каква доза трябва да вземате, кога да я вземате и колко дълго трябва да я вземате.

Вашият лекар може да Ви предложи комбинация от таблетките от 150 mg и 500 mg за всяка доза.

- Приемайте таблетките **сутрин и вечер**, както е предписано от Вашия лекар.
- Вземайте таблетките **в рамките на 30 минути след хранене** (закуска и вечеря).
- Важно е да приемате всички лекарства, както е предписано от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Capcitabine Teva

Ако сте приели повече от необходимата доза капецитабин, обадете се на Вашия лекар колкото е възможно по-скоро, преди да сте взели следващата доза.

Може да получите следните нежелани реакции: прилошаване или повръщане, диария, възпаление или разязвяване на червата или устата, болка или кървене от тънките черва или стомаха, или потискане на костния мозък (намаляване на определени видове кръвни клетки). Ако получите който и да е от тези симптоми, обадете се веднага на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Capcitabine Teva

Не вземайте пропуснатата доза изобщо и не вземайте двойна доза. Вместо това продължете обичайната схема за прием на лекарството и се консултирайте с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Capcitabine Teva

Няма нежелани реакции причинени от спиране на лечението с капецитабин. Ако използвате кумаринови антикоагуланти (съдържащи напр. фенпрокумон), спирането на приема на капецитабин може да налага адаптиране на дозата на антикоагуланта.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

Когато капецитабин се използва самостоятелно, много честите нежелани реакции, които може да засегнат повече от 1 на 10 души са:

- болка в корема
обрив, суха или сърбяща кожа
- умора
- загуба на апетит (анорексия)

Тези нежелани реакции може да станат тежки; затова е важно **винаги** когато се появи нежелана реакция **незабавно да се свързвате с Вашия лекар**. Вашият лекар може да ви даде указания да намалите дозата и/или временно да спрете лечението с Сареситабине Тева. Това ще спомогне за намаляване на вероятността нежеланата реакция да продължи или да стане тежка.

Други нежелани реакции са:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) включват:

- намаляване броя на белите кръвни клетки или червените кръвни клетки, (наблюдавано при изследвания),
- обезводняване, загуба на телесно тегло,
- безсъние, депресия,
- главоболие, сънливост, замаяност, необичайни усещания по кожата (изтръпване или мравучкане), промени във вкуса,
- възпаление на вените (тромбофлебит),
- задух, кървене от носа кашлица, хрема,
- херпес на устните или други херпесни инфекции,
- инфекции на белите дробове или дихателните пътища (като пневмония или бронхит),
- кървене от червата, запек, болка в горната част на корема, нарушено храносмилане, газове, сухота в устата,
- кожен обрив, косопад (алопеция), зачервяване на кожата, суха кожа, сърбеж (пруритус), промяна в цвета на кожата, загуба на кожа, възпаление на кожата, нарушения на ноктите,
- болка в ставите, гърдният кош или гърба,

- висока температура, подуване на краката, неразположение,
- проблеми с чернодробната функция (наблюдавани при изследвания на кръвта) и повишен билирубин в кръвта (отделян от черния дроб).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) включват:

- инфекция на кръвта, инфекция на пикочните пътища, инфекция на кожата, инфекции на носа и гърлото, гъбични инфекции (включително на устата), грип, гастроентерит, зъбен абсцес,
- бучки под кожата (липом),
- намаляване на кръвните клетки, включително тромбоцитите, разреждане на кръвта (наблюдавано при изследвания),
- алергия,
- диабет, намаляване на калия в кръвта, недохранване, увеличение на триглицеридите в кръвта,
- състояние на обърканост, панически пристъпи, потиснато настроение, намалено либидо,
- затруднения в говора, нарушение на паметта, загуба на координация на движенията, нарушение в равновесието, припадъци, увреждане на нервите (невропатия) и проблеми със сетивността (усещането),
- замъглено зрение или двойно виждане,
- световъртеж, болка в ухото,
- неправилен сърдечен ритъм и сърцебиене (аритмия), болка в гърдите и сърдечен удар (инфаркт),
- кръвни съсиреци в дълбоките вени, високо или ниско кръвно налягане, топли вълни, студени крайници, пурпурни петна по кожата,
- кръвни съсиреци във вените на белия дроб (белодробна емболия), колабирал бял дроб, кашляне на кръв, астма, задух при усилие,
- запушване на червата, събиране на течност в корема, възпаление на тънкото или дебелото черво, стомаха или хранопровода, болка в долната част на корема, коремен дискомфорт, киселини (рефлукс на храна от стомаха), кръв в изпражненията,
- жълтеница (пожълтяване на кожата и очите),
- язва на кожата и образуване на мехури, реакция на кожата на слънчева светлина, зачервяване на дланите, подуване или болка в лицето,
- подуване на ставите или скованост, болка в костите, мускулна слабост или скованост,
- събиране на течност в бъбреците, повишена честота на уриниране през нощта, инконтиненция, кръв в урината, повишаване на креатинина в кръвта (признак на нарушена бъбречна функция),
- необичайно кървене от влагалището,
- подуване (оток), студени тръпки и втрисане.

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

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) включват:

- намаляване на натрия, магнезия или калция в кръвта, повишаване на кръвната захар,
- невралгична болка,
- звънтене или бръмчене в ушите (тинитус), загуба на слуха,
- възпаление на вена,
- хълцане, промяна в гласа,
- болка или променено/необичайно усещане в устата, болка в челюстта,
- изпотяване, нощни изпотявания,
- мускулни спазми,
- затруднено уриниране, кръв или белтък в урината,
- синини или реакция на мястото на инжектиране (причинена от лекарства, прилагани по същото време чрез инжекция)

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

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

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

5. Как да съхранявате Saprocin Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка или блистера, след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Saprocin Teva

- Активното вещество е капецитабин. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: лактоза, микрокристална целулоза, хипромелоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат.
 - Обвивка на таблетката: макрогол, хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Saprocin Teva и какво съдържа опаковката

Saprocin Teva 150 mg са продълговати, двойно изпъкнали, светлопясковени филмирани таблетки с надпис “C” от едната страна на таблетката и “150” от другата страна.

Таблетките са в блистери, съдържащи 60 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 6 блистера по 10 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Нидерландия

Производител

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Орава-Комаров
Чешка република

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Str. 3
89143 Blaubeuren
Германия

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80,
31-546 Krakow
Poland

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419 070/1/

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U
Τέλ: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Τέλ: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0) 51 321 740

Ísland

Medical ehf.
Puh/Tel: +354 534 3500

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 0289 17981

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за този лекарσтво е προδοσταιvena на уебсайта на Ευρωπαϊската агенция по лекарσтвата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки капецитабин (capecitabine)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Capecitabine Teva и за какво се използва

Capecitabine Teva принадлежи към група лекарства наречени цитостатични лекарства, които спират растежа на раковите клетки. Capecitabine Teva съдържа капецитабин, който сам по себе си не е цитостатично лекарство. След като се абсорбира от организма, той се превръща в активно противораково лекарство (повече в туморната тъкан, отколкото в нормалните тъкани).

Capecitabine Teva се използва за лечение на рак на дебелото черво, правото черво, стомаха или млечната жлеза. Освен това Capecitabine Teva се използва за предотвратяване на нова поява на рак на дебелото черво след пълното му отстраняване с операция.

Capecitabine Teva може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Capecitabine Teva

Не приемайте Capecitabine Teva

- ако сте алергични към капецитабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Трябва да информирате Вашия лекар, ако знаете, че сте алергични към това лекарство,
- ако преди това сте имали тежки реакции към лечение с флуоропиримидини (група противоракови лекарства, като напр. Флуороурацил),
- ако сте бременна или кърмите,
- ако имате много ниски нива на белите кръвни клетки или тромбоцитите в кръвта (левкопения, неутропения или тромбоцитопения),
- ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми,
- ако имате известен дефицит на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), участващ в метаболизма на урацил и тимин, или
- ако се лекувате сега или сте били лекувани през последните 4 седмици с бривудин, соривудин или сходни класове вещества като част от лечението за херпес зостер инфекция (варицела или херпес зостер).

Предупреждения и предпазни мерки

Кажете на Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Saracitabine Teva:

- ако имате чернодробни или бъбречни заболявания
- ако имате или сте имали сърдечни проблеми (например неправилен сърдечен ритъм или болки в гърдите, челюстта и гърба, предизвикани от физическо усилие и поради проблеми с притока на кръв към сърцето)
- ако имате мозъчно заболяване (например рак, който се е разпространил в мозъка или увреждане на нервите (невропатия))
- ако имате нарушено равновесие на калций (при изследвания на кръвта)
- ако имате диабет
- ако имате диария
- ако сте дехидратирани (обезводнени)

ако имате нарушения в нивото на йоните в кръвта (електролитни нарушения, наблюдавани при изследванията)

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

Деца и юноши

Капецитабин не е показан при деца и юноши. Не давайте капецитабин на деца и юноши.

Други лекарства и Saracitabine Teva

Преди да започнете лечението, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това е изключително важно, тъй като прием на повече от едно лекарство по едно и също време може да усилва или отслаби ефекта на лекарствата. Трябва да сте особено предпазливи, ако приемате което и да е от следните лекарства:

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

Saracitabine Teva с храна, напитки и алкохол

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

Бременност и кърмене

Преди началото на лечението трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна, ако мислите че може би сте бременна или планирате бременност. Не трябва да приемате Saracitabine Teva ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна. Не трябва да кърмите, докато приемате Saracitabine Teva. Преди приемането на това лекарство трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

Шофиране и работа с машини

Saracitabine Teva може да причини чувство на замаяност, гадене или умора. Поради това е възможно Saracitabine Teva да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини.

Saracitabine Teva съдържа лактоза

Това лекарство съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемете това лекарство.

4. Как да приемате Capecitabine Teva

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

Капецитабин трябва се предписва само от лекар с опит в използването на противоракови лекарства.

Capecitabine Teva таблетки трябва да се **поглъщат цели, с вода и в рамките на 30 минути след хранене.**

Вашият лекар ще Ви предпише доза и режим на лечение, които са подходящи за Вас. Дозата на Capecitabine Teva се определя в зависимост от повърхността на тялото Ви. Изчислява се като се имат предвид височината и телесното Ви тегло. Обичайната доза за възрастни е $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ телесна повърхност, приети два пъти дневно (сутрин и вечер). Тук са дадени два примера: човек с телесно тегло 64 kg и височина 1,64 m има телесна повърхност от $1,7\ \text{m}^2$ и трябва да приема 4 таблетки от 500 mg и 1 таблетка от 150 mg два пъти дневно. Човек с телесно тегло 80 kg и височина 1,80 m има телесна повърхност от $2,00\ \text{m}^2$ и трябва да приема 5 таблетки от 500 mg два пъти дневно.

Capecitabine Teva таблетки обичайно се приемат в продължение на 14 дни, последвано от 7 дни период на почивка (не се приемат таблетки). Този 21-дневен период е един терапевтичен цикъл.

В комбинация с други лекарства, обичайната доза за възрастни може да е по-малко от $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ телесна повърхност и може да е необходимо да приемате таблетките за различен период от време (напр. всеки ден без период на почивка).

Вашият лекар ще Ви каже каква доза трябва да вземате, кога да я вземате и колко дълго трябва да я вземате.

Вашият лекар може да Ви предложи комбинация от таблетките от 150 mg и 500 mg за всяка доза.

- Приемайте таблетките **сутрин и вечер**, както е предписано от Вашия лекар.
- Вземайте таблетките в **рамките на 30 минути след хранене** (закуска и вечеря).
- Важно е да приемате всички лекарства, както е предписано от Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Capecitabine Teva

Ако сте приели повече от необходимата доза капецитабин, обадете се на Вашия лекар колкото е възможно по-скоро, преди да сте взели следващата доза.

Може да получите следните нежелани реакции: прилошаване или повръщане, диария, възпаление или разязвяване на червата или устата, болка или кървене от тънките черва или стомаха, или потискане на костния мозък (намаляване на определени видове кръвни клетки). Ако получите който и да е от тези симптоми, обадете се веднага на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Capecitabine Teva

Не вземайте пропуснатата доза изобщо и не вземайте двойна доза. Вместо това продължете обичайната схема за прием на лекарството и се консултирайте с Вашия лекар.

Ако сте спрели приема на Capecitabine Teva

Няма нежелани реакции причинени от спиране на лечението с капецитабин. Ако използвате кумаринови антикоагуланти (съдържащи напр. фенпрокумон), спирането на приема на капецитабин може да налага адаптиране на дозата на антикоагуланта.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

Когато капеситабин се използва самостоятелно, много честите нежелани реакции, които може да засегнат повече от 1 на 10 души са:

- болка в корема
обрив, суха или сърбяща кожа
- умора
- загуба на апетит (анорексия)

Тези нежелани реакции може да станат тежки; затова е важно **винаги** когато се появи нежелана реакция **незабавно да се свързвате с Вашия лекар**. Вашият лекар може да ви даде указания да намалите дозата и/или временно да спрете лечението с Сареситабин Тева. Това ще спомогне за намаляване на вероятността нежеланата реакция да продължи или да стане тежка.

Други нежелани реакции са:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) включват:

- намаляване броя на белите кръвни клетки или червените кръвни клетки, (наблюдавано при изследвания),
- обезводняване, загуба на телесно тегло,
- безсъние, депресия,
- главоболие, сънливост, замаяност, необичайни усещания по кожата (изтръпване или мравучкане), промени във вкуса,
- възпаление на вените (тромбофлебит),
- задух, кървене от носа кашлица, хрема,
- херпес на устните или други херпесни инфекции,
- инфекции на белите дробове или дихателните пътища (като пневмония или бронхит),
- кървене от червата, запек, болка в горната част на корема, нарушено храносмилане, газове, сухота в устата,
- кожен обрив, косопад (алопеция), зачервяване на кожата, суха кожа, сърбеж (пруритус), промяна в цвета на кожата, загуба на кожа, възпаление на кожата, нарушения на ноктите,
- болка в ставите, гърдния кош или гърба,
- висока температура, подуване на краката, неразположение,

- проблеми с чернодробната функция (наблюдавани при изследвания на кръвта) и повишен билирубин в кръвта (отделян от черния дроб).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) включват:

- инфекция на кръвта, инфекция на пикочните пътища, инфекция на кожата, инфекции на носа и гърлото, гъбични инфекции (включително на устата), грип, гастроентерит, зъбен абсцес,
- бучки под кожата (липом),
- намаляване на кръвните клетки, включително тромбоцитите, разреждане на кръвта (наблюдавано при изследвания),
- алергия,
- диабет, намаляване на калия в кръвта, недохранване, увеличение на триглицеридите в кръвта,
- състояние на обърканост, панически пристъпи, потиснато настроение, намалено либидо,
- затруднения в говора, нарушение на паметта, загуба на координация на движенията, нарушение в равновесието, припадъци, увреждане на нервите (невропатия) и проблеми със сетивността (усещането),
- замъглено зрение или двойно виждане,
- световъртеж, болка в ухото,
- неправилен сърдечен ритъм и сърцебиене (аритмия), болка в гърдите и сърдечен удар (инфаркт),
- кръвни съсиреци в дълбоките вени, високо или ниско кръвно налягане, топли вълни, студени крайници, пурпурни петна по кожата,
- кръвни съсиреци във вените на белия дроб (белодробна емболия), колабирал бял дроб, кашляне на кръв, астма, задух при усилие,
- запушване на червата, събиране на течност в корема, възпаление на тънкото или дебелото черво, стомаха или хранопровода, болка в долната част на корема, коремен дискомфорт, киселини (рефлукс на храна от стомаха), кръв в изпражненията,
- жълтеница (пожълтяване на кожата и очите),
- язва на кожата и образуване на мехури, реакция на кожата на слънчева светлина, зачервяване на дланите, подуване или болка в лицето,
- подуване на ставите или скованост, болка в костите, мускулна слабост или скованост,
- събиране на течност в бъбреците, повишена честота на уриниране през нощта, инконтиненция, кръв в урината, повишаване на креатинина в кръвта (признак на нарушена бъбречна функция),
- необичайно кървене от влагалището,
- подуване (оток), студени тръпки и втрисане.

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

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) включват:

- намаляване на натрия, магнезия или калция в кръвта, повишаване на кръвната захар,
- невралгична болка,
- звънтене или бръмчене в ушите (тинитус), загуба на слуха,
- възпаление на вена,
- хълцане, промяна в гласа,
- болка или променено/необичайно усещане в устата, болка в челюстта,
- изпотяване, нощни изпотявания,
- мускулни спазми,
- затруднено уриниране, кръв или белтък в урината,
- синини или реакция на мястото на инжектиране (причинена от лекарства, прилагани по същото време чрез инжекция)

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

- стеснение или запушване на слъзния канал (стеноза на слъзния канал),
- чернодробна недостатъчност,
- възпаление, водещо до нарушена функция или запушване на жлъчната секреция (холестатичен хепатит),
- специфични промени в електрокардиограмата (удължаване на QT интервала),
- някои видове аритмия (включително камерно мъждене, torsade de pointes и брадикардия).

Ако сте обезпокоени за тези или други неочаквани реакции, консултирайте се с Вашия лекар. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. Как да съхранявате Saracitabine Teva

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка или блистера, след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Saracitabine Teva

- Активното вещество е капецитабин. Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: лактоза, микрокристална целулоза, хипромелоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат.
 - Обвивка на таблетката: макрогол, хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

Как изглежда Saracitabine Teva и какво съдържа опаковката

Saracitabine Teva 500 mg са продълговати, двойно изпъкнали, светлопрасковени филмирани таблетки с надпис “С” от едната страна на таблетката и “500” от другата страна.

Таблетките са в блистери, съдържащи 120 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 12 блистера по 10 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Нидерландия

Производител

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Орава-Комаров
Чешка република

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Str. 3
89143 Blaubeuren
Германия

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Poland

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 6400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Drugsales Ltd.
Tel: +356 21 419 070/1/2

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

Teva Pharma, S.L.U
Tél: +34 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Medical ehf.
Puh/Tel: +354 534 3500

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvija
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 212 08 90

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Дата на последно преразглеждане на листовката

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