

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Capecitabine Zentiva 500 mg film-coated tablets
Капецитабин Зентива 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Оранжеви, продълговати, филмирани таблетки, с изпъкнало релефно означение "500" от едната страна. Приблизителни размери 17,1 mm x 8,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Капецитабин Зентива е показан за лечението на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).

Капецитабин Зентива е показан за лечение на първа линия при авансирал карцином на стомаха в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1).

Капецитабин Зентива в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) е показан за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклин. Капецитабин Зентива е показан също и като монотерапия при лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на терапия с таксани и с химиотерапевтични схеми, съдържащи антрациклини, или при които не е показано продължаването на терапията с антрациклини.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Капецитабин Зентива трябва да се предписва само от квалифициран лекар, с опит в прилагането на антинеопластични лекарства. Таблетките Капецитабин Зентива трябва да се поглъщат с вода в рамките на 30 минути след хранене. Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност. Изчисленията на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начални дози на Капецитабин Зентива от 1250 mg/m² и 1000 mg/m² са представени съответно в Таблицы 1 и 2.

Препоръчвана дозировка (вж. точка 5.1):

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130048
Разрешение №	11-20549, 18.01.2013
Одобрение №	/



Монотерапия

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

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

Комбинирана терапия

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и карцином на стомаха

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

Рак на млечната жлеза

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

Изчисляване на дозата на Капецитабин Зентива

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

	Ниво на доза от 1250 mg/m^2 (два пъти дневно)				
	Пълна доза 1250 mg/m^2	Брой на таблетките от 150 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (всеки прием да се дава сутрин и вечер)		Намалена доза (75%) 950 mg/m^2	Намалена доза (50%) 625 mg/m^2
Площ на телесната повърхност (m^2)	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
$\leq 1,26$	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950



1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

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

	Ниво на доза от 1000 mg/m ² (два пъти дневно)				
	Пълна доза 1000 mg/m ²	Брой на таблетките от 150 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (всеки прием да се дава сутрин и вечер)		Намалена доза (75%) 750 mg/m ²	Намалена доза (50%) 500 mg/m ²
Площ на телесната повърхност (m ²)	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Адаптиране на дозата по време на лечението:

Общи положения

Токсичността, която се дължи на прилагането на Капецитабин Зентива, може да се контролира чрез симптоматично лечение и/или модифициране на дозата (прекъсване на лечението или намаляване на дозата). Веднъж след като е била намалена, дозата не трябва да се увеличава по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да се превърнат в сериозни или животозастрашаващи, напр. алоpecia, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза, без да се намалява или прекъсва.

Пациентите, лекувани с Капецитабин Зентива, трябва да са информирани за необходимостта от незабавно прекъсване на лечението при поява на умерена или тежка токсичност. Дозите на Капецитабин Зентива, които са пропуснати поради токсичност, не се заместват. Препоръчват се следните изменения на дозата поради токсичност:

Таблица 3 Схема на намаление на дозата на Капецитабин Зентива (3-седмичен цикъл и непрекъснато лечение)



Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• <i>Степен 1</i>	Поддържа се дозата	Поддържа се дозата
• <i>Степен 2</i>		
- Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0-1	100 %
- Втора проява		75 %
- Трета проява		50 %
- Четвърта проява	Прекратете лечението окончателно	Неприложимо
• <i>Степен 3</i>		
- Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0-1	75 %
- Втора проява		50 %
- Трета проява	Прекратете лечението окончателно	Неприложимо
• <i>Степен 4</i>		
- Първа проява	Прекратете лечението окончателно или ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване на степен 0-1	50 %
- Втора проява	Прекратете лечението окончателно	Неприложимо

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

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

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

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

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

При поява на токсичност по време на цикъла на лечение, за която лекуващият лекар счита, че



не се дължи на Капецитабин Зентива, лечението с Капецитабин Зентива трябва да продължи и да се коригира дозата на другия лекарствен продукт според съответната информация за предписване.

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

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

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

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

Адаптиране на дозата при специални популации:

Чернодробно увреждане: наличните данни за безопасност и ефективност при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да се предостави препоръка за адаптиране на дозата. Няма информация за приложение при чернодробно увреждане, вследствие на цироза или хепатит.

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

Педиатрична популация:

Липсва опит при деца (под 18 години).

Пациенти в старческа възраст:

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

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

- При комбиниране с доцетаксел: е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 или 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции при пациенти на възраст 60 години или по-възрастни (вж. точка 5.1). При пациенти на възраст 60 години или по-възрастни, се препоръчва намаление на началната доза на



Капецитабин Зентива до 75 % (950 mg/m² два пъти дневно). Ако не се наблюдава токсичност при пациенти на възраст \geq 60 години, лекувани с намалена начална доза на Капецитабин Зентива в комбинация с доцетаксел, дозата на Капецитабин Зентива може внимателно да се увеличи до 1250 mg/m² два пъти дневно.

- При комбиниране с иринотекан: при пациенти на възраст 65 години или повече, се препоръчва намаляване на началната доза на Капецитабин Зентива до 800 mg/m² два пъти дневно.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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

Синдром “ръка-крак” (известен също и като кожна реакция “ръка-крак” или палмарно-плантарна еритродизестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия). Синдромът “ръка-крак” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, изестезия/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 Зентива, 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 Зентива. Когато Капецитабин Зентива и цисплатина се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин В6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефективността на цисплатината.

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

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

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

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

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

Чернодробно увреждане: Поради липсата на данни по отношение на безопасността и ефективността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на Капецитабин Зентива трябва внимателно да се проследява при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приемането на Капецитабин Зентива трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина > 3,0 x ГГН (горна граница на нормата) или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) > 2,5 x ULN. Монотерапията с Капецитабин Зентива може да се възобнови, когато билирубинът се намали до ≤ 3,0 x ГГН или чернодробните аминотрансферази се намалят до ≤ 2,5 x ГГН.

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



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.

Взаимодействия с други лекарствени продукти:

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

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

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

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

Взаимодействие с цитохром P-450: за потенциалните взаимодействия с изоензими 1A2, 2C9 и 3A4 вж. взаимодействия с антикоагуланти, производни на кумарина.



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

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

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

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато провеждат лечение с Капецитабин Зентива. Ако, пациентка забременее докато приема Капецитабин Зентива, потенциалният риск за фетуса трябва да ѝ бъде разяснен.

Бременност

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

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

а. Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Капецитабин Зентива се основава на данни от над 3000 пациенти, лекувани с Капецитабин Зентива като монотерапия или Капецитабин Зентива в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Профилите на безопасност на Капецитабин Зентива като монотерапия при популации с метастазиращ рак на



млечната жлеза, метастазирал колоректален карцином и като адювантна терапия при карцином на дебелото черво са сравними. Вижте точка 5.1 за подробности от основните клинични изпитвания, включително дизайна на изпитванията и основните резултати по отношение на ефикасността.

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

б. Таблично резюме на нежеланите реакции

НЛР, за които изследователят счита, че са възможно, вероятно или далечно свързани с прилагането на Капецитабин Зентива, са изброени в Таблица 4 за Капецитабин Зентива като монотерапия и в Таблица 5 за Капецитабин Зентива, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Следните названия са използвани за степенуване на НЛР по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$) и нечести ($\geq 1/1000, < 1/100$). При всяко групиране в зависимост от честота, НЛР се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната тежест.

Монотерапия с Капецитабин Зентива:

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

Таблица 4 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с Капецитабин Зентива, съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с Капецитабин Зентива.

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпесвирусна инфекция, Назофарингит, Инфекция на долните дихателни пътища	Сепсис, Инфекция на пикочните пътища, Целулит, Тонзилит, Фарингит, Орална кандидоза, Грип, Гастроентерит, Гъбична инфекция, Инфекция, Зъбен абсцес
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	-	-	Липом



Нарушения на кръвта и лимфната система	-	Неутропения, Анемия	Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Повишение на Международното нормализирано съотношение (INR)/удължаване на протромбиновото време
Нарушения на имунната система	-	-	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация, Намален апетит, Намалено тегло	Диабет, Хипокалиемия, Нарушения на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия
Психични нарушения	-	Безсъние, Депресия	Състояние на объркване, Пристъпи на паника, Потиснато настроение, Намаление на либидото
Нарушения на нервната система	-	Главоболие, Летаргия, Замайване, Парестезия, Дизгеузия	Афазия, Увреждане на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения в равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия
Нарушения на очите	-	Засилено сълзотечение, Конюнктивит, Очно дразнене	Намалена зрителна острота, Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	-	-	Вертиго, Болка в ушите
Сърдечни нарушения	-	-	Нестабилна ангина, Ангина пекторис, Миокардна исхемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Сърцебиене
Съдови нарушения	-	Тромбофлебит	Тромбоза на дълбоките вени, Хипертония, Петехии, Хипотония



			Горещи вълни, Студени крайници
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробен емболизъм, Пневмоторакс, Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие
<i>Стомашно- чревни нарушения</i>	Диария, Повръщане, Гадене, Стоматит, Коремна болка	Стомашно-чревен кръвоизлив, Запек, Болка в горните отдели на корема, Диспепсия, Флатуленция, Сухота в устата	Чревна обструкция, Асцит, Ентерит, Гастрит, Дисфагия, Болка в долните отдели на корема, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв във фекалиите
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	-	Хипербилирубинемия, Отклонения в чернодробните функционални тестове	Жълтеница
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Синдром на палмарно- плантарна еритродизестезия	Обрив, Алопеция, Еритема, Суша кожа, Сърбеж, Хиперпигментация на кожата, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит, Нарушение на пигментацията, Нарушения на ноктите	Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на фоточувствителност, Палмарна еритема, Подуване на лицето, Пурпура
<i>Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан</i>	-	Болка в крайниците, Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите, Болка на лицето, Мускулно-скелетна скованост, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урината, Хематурия, Никтурия, Повишение на креатинина в кръвта
<i>Нарушения на Възпроизводител-</i>	-	-	Вагинален кръвоизлив



<i>ната система и гърдата</i>			
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора, Астения	Пирексия, Летаргия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите	Оток, Студени тръпки, Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	-	-	Булозен обрив, Предозиране

Капецитабин Зентива при комбинирана терапия:

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

Някои от НЛР са реакции, наблюдавани често при средството от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия при доцетаксел или оксалиплатина, хипертония, наблюдавана при бевацизумаб). Не може обаче да се изключи обостряне при терапия с Капецитабин Зентива.

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

Телесна система	Много чести	Чести
	<i>Всички степени</i>	<i>Всички степени</i>
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпес зостер, Инфекция на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекция на горните дихателни пътища, Ринит, Грип, +Инфекция, Херпес на устата
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	+Неутропения, +Левкопения, +Анемия, Неутропенична треска,	Потискане на костния мозък, +Фебрилна неутропения



	Тромбоцитопения	
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	Свръхчувствителност
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Намален апетит	Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагнезиемия, Хипокалциемия, Хипергликемия
<i>Психични нарушения</i>	-	Нарушение на съня, Тревожност
<i>Нарушения на нервната система</i>	Нарушение на вкуса, Парестезия и дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дизгеузия, Главоболие	Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипоестезия
<i>Нарушения на очите</i>	Засилено сълзотечение	Зрително нарушение, Сухота в очите, Болка в очите, Увреждане на зрението, Замъглено зрение
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	Шум в ушите, Понижение на слуха
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	Предсърдно мъждене, Миокардна исхемия/инфаркт
<i>Съдови нарушения</i>	Оток на долните крайници, Хипертония, +Емболизъм и тромбоза	Зачервяване на лицето, Хипотония, Хипертонична криза, Горещи вълни, Флебит
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Възпалено гърло, Дизестезия на фаринкса	Хълцане, Фаринголарингеална болка, Дисфония
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Запек, Диспепсия	Кървоизлив от горните отдели на стомашно- чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дизфагия, Ректален кървоизлив, Болка в долната част на корема, Дизестезия на устата, Парестезия на устата, Хипоестезия на устата, Абдоминален



		дискомфорт
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	-	Нарушение на чернодробната функция
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Алопеция, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризмус, Мускулна слабост
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Пирексия, Слабост, +Летаргия, Температурна непоносимост	Възпаление на лигавиците, Болка в крайниците, Болка, Студени тръпки, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, +Фебрилитет, Реакция, свързана с инфузията, Реакция на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	-	Контузия

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

Постмаркетингов опит:

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

- много редки (<1/10 000): стеноза на слъзния канал
- много редки (<1/10 000): по време на клиничните изпитвания и при постмаркетингова експозиция се съобщава за чернодробна недостатъчност и холестатичен хепатит
- много редки (<1/10 000): камерно мъждене, удължаване на QT интервала, torsade de pointes и брадикардия

в. Описание на избрани нежелани реакции



Синдром ръка-крак (вж. точка 4.4):

За капецитабин в доза 1250 mg/m^2 два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 53 % до 60 % по време на клиничните изпитвания с капецитабин като монотерапия (обхващащи изпитвания като адювантна терапия при рак на дебелото черво, лечение на метастазирал колоректален карцином и лечение на рак на млечната жлеза). Честота от 63 % е наблюдавана в рамото на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1000 mg/m^2 два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици, е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 22 % до 30 % при комбинираната терапия с капецитабин.

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

Диария (вж. точка 4.4):

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

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

Кардиотоксичност (вж. точка 4.4) :

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

Енцефалопатия:

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

г. Специални популации

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти ≥ 60 -годишна възраст, лекувани с Капецитабин Зентива като монотерапия, и анализът при пациенти, лекувани с комбинирана



терапия Капецитабин Зентива плюс доцетаксел, показва повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60-годишна възраст. При пациентите ≥ 60 години, лекувани с Капецитабин Зентива плюс доцетаксел, се наблюдават също и повече случаи на ранно оттегляне от лечението поради нежелани реакции в сравнение с пациенти < 60 години.

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

Пол

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

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

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

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатик (антиметаболит), АТС код: L01BC06

Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния агент 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира чрез няколко ензимни стъпала (вж. точка 5.2). Ензимът, който участва в крайното превръщане в 5-FU – тимидин фосфорилаза (ThyPase), е намерен в туморни тъкани, но също така 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 синтеза на белтъците. Тъй като ДНК и РНК са особено важни за клетъчното деление и растеж, ефектът на 5-FU може да води до създаване на тимидинов дефицит, който провокира небалансиран растеж и смърт на клетката. Ефектите на лишаването от ДНК и РНК са най-изразени в тези клетки, които пролиферират по-бързо и които метаболизират 5-FU с по-висока скорост.

Рак на дебелото черво и колоректален карцином

Монотерапия с Капецитабин Зентива при адювантно лечение на рак на дебелото черво

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

Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

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

Монотерапия с Капецитабин Зентива при метастазирал колоректален карцином

Данните от две многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза III с



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

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

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16966) подкрепят прилагането на Капецитабин Зентива в комбинация с оксалиплатина или в комбинация с оксалиплатина и бевацизумаб за лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. Изпитването се състои от две части: начална част с 2 рамена, в която 634 пациенти са рандомизирани в две групи с различно лечение, включващо XELOX или FOLFOX-4, и последваща 2x2 факторна част, при която 1401 пациенти са рандомизирани в четири групи с различно лечение, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Вижте в Таблица 6 схемите на лечение.

Таблица 6 Схеми на лечение при изпитване NO16966 (МКРК)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатина	85 mg/m ² IV 2 ч.	Оксалиплатина на ден 1-ви, през 2 седмици
	Левковорин	200 mg/m ² IV 2 ч.	Левковорин в дни 1-ви и 2-ри, през 2 седмици
	5- флуороурацил	400 mg/m ² IV болус, последвано от 600 mg/ m ² IV 22 ч.	5-флуороурацил i.v. болус/инфузия, всеки на ден 1-ви и 2-ри, през 2 седмици
	Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg IV 30-90 mins	Ден 1-ви, преди FOLFOX-4, през 2 седмици
XELOX или XELOX+ бевацизумаб	Оксалиплатина	130 mg/m ² IV 2 ч.	Оксалиплатина на ден 1-ви, през 3 седмици
	Капецитабин	1000 mg/m ² перорално два пъти дневно	Капецитабин перорално два пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7.5 mg/kg IV 30-90 mins	Ден 1-ви, преди XELOX, през 3 седмици
5-флуороурацил: i.v. болусна инжекция веднага след левковорин			

При общото сравнение е доказана не по-малка ефективност в рамената с XELOX в сравнение с рамената с FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в



популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване, и при intent-to-treat популацията (вж. Таблица 7). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица 7). В изследователския анализ предварително е заложено сравнение между XELOX плюс бевацизумаб срещу FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. При сравняването на лекуваната подгрупа XELOX плюс бевацизумаб има ефект, подобен на ефекта на FOLFOX-4 плюс бевацизумаб по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 1,01; 97,5 % CI 0,84 - 1,22). Средният период на проследяване към времето на първичните анализи в intent-to-treat популацията е 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в Таблица 7. Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (ПБП) с лечение, обаче, не потвърждава резултатите от общия анализ на ПБП и общата преживяемост (ОП): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е 1,24 с 97,5 % CI 1,07 - 1,44. Въпреки че анализите на чувствителността показват, че разликите в схемите на лечение и времето на оценка на тумора влияят върху анализа на ПБП с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

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

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Популация	Средно 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	Средно време до събитието (дни)		Коефициент на риска (97.5% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Показател: Обща преживяемост			
EPP	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

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

Данните от едно рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (CAIRO)



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

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

Комбинирана терапия при лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином
Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16967) подкрепят прилагането на Капецитабин Зентива в комбинация с оксалиплатина за лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които преди това са лекувани с иринотекан в комбинация със схема за приложение на флуоропиримидин като лечение от първа линия, са рандомизирани за лечение с XELOX или FOLFOX-4. За схемата на дозиране на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) направете справка в Таблица 6. Доказано е, че XELOX има не по-малка ефективност от FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията лекувана според протокола и в intent-to-treat популацията (вж. Таблица 8). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица 8). Средно проследяване към времето на първичните анализи в intent-to-treat популацията е била 2,1 години; данните от анализите след още 6 месеца на проследяване също са включени в Таблица 8.

Таблица 8 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16967



ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N=314)	
Популация	Средно време до събитнето (дни)		Коефициент на риск (95% CI)
Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Показател: Обща преживяемост			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 6 МЕСЕЦА			
Популация	Средно време до събитнето (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 лекувана според протокола; **ITT= intent-to-treat популация

Авансирал карцином на стомаха:

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

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

– ECF: епирубицин (50 mg/m^2 като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатина (60 mg/m^2 под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и 5-FU (200 mg/m^2 дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).

– ECX: епирубицин (50 mg/m^2 като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатина (60 mg/m^2 под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и Капецитабин Зентива (625 mg/m^2 два пъти дневно, непрекъснато).

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

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

Анализите на първичната ефикасност в популацията лекувана според протокола показва не по-малка

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

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

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

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



Рак на млечната жлеза:

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

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

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

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

Всички показания:

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция: след перорално приложение капецитабин се резорбира бързо и в голяма степен.



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

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

Биотрансформация: капецитабин се метаболизира най-напред от чернодробната карбоксилестераза до 5'-DFCR, който след това се превръща в 5'-DFUR от цитидин дезаминазата, локализирана предимно в черния дроб и в туморните тъкани. По-нататъшното каталитично активиране на 5'-DFUR се осъществява от тимидин фосфорилазата (ThyPase). Ензимите, които участват в каталитичното активиране, са открити в туморни тъкани, но също така и в нормални тъкани, макар и обикновено в по-малки концентрации. Последователната ензимна биотрансформация на капецитабин до 5-FU води до получаване на по-високи концентрации в туморните тъкани. При колоректални тумори вероятно генерирането на 5-FU се осъществява в голямата си част в клетките на туморната строма. След перорално приложение на капецитабин при пациенти с колоректален карцином съотношението на концентрацията на 5-FU в колоректалните тумори към тези в съседните тъкани е било 3,2 (с диапазон от 0,9 до 8,0). Съотношението на концентрацията на 5-FU в тумора към тези в плазмата е било 21,4 (с диапазон от 3,9 до 59,9, n = 8), а съотношението между здравите тъкани и плазмата е било 8,9 (с диапазон от 3,0 до 25,8, n = 8). Активността на тимидин фосфорилазата е била измерена и е установено, че в първичен колоректален тумор е била 4 пъти по-висока от тази в съседните нормални тъкани. Според имунохистохимичните проучвания, тимидин фосфорилазата по всяка вероятност е локализирана в голямата си част в клетките на туморната строма.

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

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

Комбинирана терапия: Клинични изпитвания фаза I, оценяващи ефекта на Капецитабин Зентива върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел и обратно, не са показали ефект на Капецитабин Зентива 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 Зентива в доза 1250 mg/m² два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, общият билирубин, серумният албумин, ASA I и



ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

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

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

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 увеличава с възрастта (20 % увеличение на възрастта води до 15 % нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбречните функции.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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



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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

кроскармелоза натрий
микrokристална целулоза
хипромелоза
колоиден силициев диоксид, безводен
магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

хипромелоза
титанов диоксид (E171)
талк
макрогол 400
жълт железен оксид (E172)
червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий -PVC/PVDC и Алуминий -PVC-PE-PVDC блистери
120 филмирани таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA k.s.,
U kabelovny 130, Dolni Mecholupy,
102 37 Prague 10,



Чешка република

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

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

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

