

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20130060-166/67

Разрешение №

35-132-7,02-11-2013

Добро име №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Колоксет 150 mg филмирани таблетки
Колоксет 300 mg филмирани таблетки
Колоксет 500 mg филмирани таблетки

Coloxet 150 mg film-coated tablets
Coloxet 300 mg film-coated tablets
Coloxet 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Колоксет 150 mg съдържа 150 mg капецитабин (capecitabine)
Помощно вещество с известен ефект: 7,640 mg безводна лактоза

Всяка филмирана таблетка Колоксет 300 mg съдържа 300 mg капецитабин (capecitabine)
Помощно вещество с известен ефект: 15,280 mg безводна лактоза

Всяка филмирана таблетка Колоксет 500 mg съдържа 500 mg капецитабин (capecitabine)
Помощно вещество с известен ефект: 25,470 mg безводна лактоза

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Колоксет 150 mg филмирани таблетки

Светло оранжеви, продълговати, двойно изпъкнали, филмирани таблетки, с дължина приблизително 11,4 mm и ширина 5,3 mm, с надпис „150” от едната страна и без надпис от другата.

Колоксет 300 mg филмирани таблетки

Бели или почти бели, продълговати, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с дължина приблизително 14,6 mm и ширина 6,7 mm, с надпис „300” от едната страна и без надпис от другата.

Колоксет 500 mg филмирани таблетки

Оранжеви, продълговати, двойно изпъкнали, филмирани таблетки, с дължина приблизително 15,9 mm и ширина 8,4 mm, с надпис „500” и без надпис от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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



Колоксет е показан за лечение на метастазирал колоректален карцином (вж. т. 5.1).

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение:

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

Лечението трябва да бъде прекратено при прогресия на заболяването или ако се наблюдава непоносима токсичност. Изчисления на стандартна и намалена доза според телесната повърхност при начални дози капецитабин от 1 250 mg/m² и 1 000 mg/m² са представени съответно в таблици 1 и 2.

Дозировка

Препоръчвана дозировка (вж. т. 5.1):

Самостоятелно приложение

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 напреднал или метастазирал рак на млечната жлеза е 1 250 mg/m², прилагана два пъти дневно (сутрин и вечер, еквивалентни на 2 500 mg/m² обща дневна доза) в продължение на 14 дни, с последващ 7-дневен период на почивка. Адювантното лечение на пациенти със стадий III на рак на дебелото черво се препоръчва да продължи общо 6 месеца.

Комбинирано лечение

Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на стомаха

При комбинирано лечение, препоръчаната начална доза капецитабин трябва да бъде намалена до 800-1 000 mg/m² когато се прилага два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7-дневен период на почивка или 625 mg/m² два пъти дневно, ако се прилага непрекъснато (вж. Т. 5.1). При комбинация с иринотекан, препоръчителната начална доза е 800 mg/m², приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7-дневен период на почивка, в комбинация с иринотекан 200 mg/m² на ден 1-ви. Включването на бевацизумабв комбинираната схема не води до промяна на началната доза на капецитабин. Преди приложение на цисплатин на пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатин, трябва да се започне премедикация за поддържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане, съгласно кратката характеристика на цисплатин. При пациенти, които са на лечение с комбинация от капецитабин 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, препоръчваната начална доза на капецитабин в лечението на метастазирал рак на млечната жлеза е $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ два пъти дневно в продължение на 14 дни, с последващ 7-дневен период на почивка, комбиниран с доцетаксел $75\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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.

Изчисление на дозата на капецитабин

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

Телесна повърхност (m^2)	Дозово ниво $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ (два пъти дневно)					
	Пълна доза $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$	Брой таблетки от 150 mg, 300 mg и /или 500 mg на прием (приемът се извършва сутрин и вечер)			Намалена доза (75%) $950\ \text{mg}/\text{m}^2$	Намалена доза (50%) $625\ \text{mg}/\text{m}^2$
	Доза на прием (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
$\leq 1,26$	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	-	1	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
$\geq 2,19$	2800	-	1	5	2150	1450

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

Телесна повърхност (m^2)	Дозово ниво $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ (два пъти дневно)					
	Пълна доза $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$	Брой таблетки от 150 mg, 300 mg и /или 500 mg на прием (приемът се извършва сутрин и вечер)			Намалена доза (75%) $750\ \text{mg}/\text{m}^2$	Намалена доза (50%) $500\ \text{mg}/\text{m}^2$
	Доза на прием (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
$\leq 1,26$	1150	1	-	2	800	500
1,27 – 1,38	1300	-	1	2	1000	500
1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	500



1,53 – 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Адаптиране на дозата по време на лечението:

Общи положения

Токсичните прояви, които се дължат на приложението на капецитабин, може да се контролират със симптоматично лечение и/или промяна на дозата (прекъсване на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да бъде повишавана отново по-късно. При прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да станат сериозни или животозастрашаващи, напр. косопад, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи при същата доза, без да понижаване или прекъсване. Пациентите, които приемат капецитабин трябва да бъдат информирани за необходимостта да прекъснат лечението незабавно, ако възникнат 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 за намаляване дозата на капецитабин (3-седмичен цикъл или непрекъснато лечение)

Степени на токсичност*	Промени на дозата в рамките на един цикъл на лечение	Корекция на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• <i>Степен 1</i>	Поддържане на дозовото ниво	Поддържане на дозовото ниво
• <i>Степен 2</i>		
-1-ва проява	Прекъсва се до възстановяване до степен 0-1	100%
-2-ра проява		75%
-3-та проява		50%
-4-та проява	Окончателно преустановяване на лечението	Неприложимо
• <i>Степен 3</i>		
-1-ва проява	Прекъсва се до възстановяване до степен 0-1	75%
-2-ра проява		50%
-3-та проява		Неприложимо
• <i>Степен 4</i>		
-1-ва проява	Окончателно преустановяване на лечението <i>или</i> Ако лекарят прецени, че в интерес на пациента е лечението да продължи, прекъсва се до възстановяване до степен 0-1	50%



-2-ра проява	Окончателно преустановяване на лечението	Неприложимо
--------------	--	-------------

* Според Общите критерии за токсичност (версия 1) на Групата за клинични проучвания към Националния онкологичен институт на Канада (NCIC CTG) или Общите 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. т. 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 терапии, докато пациентът отговори на изискванията за приложение на всички лекарствени продукти.

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

Ако приложението на другия(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.

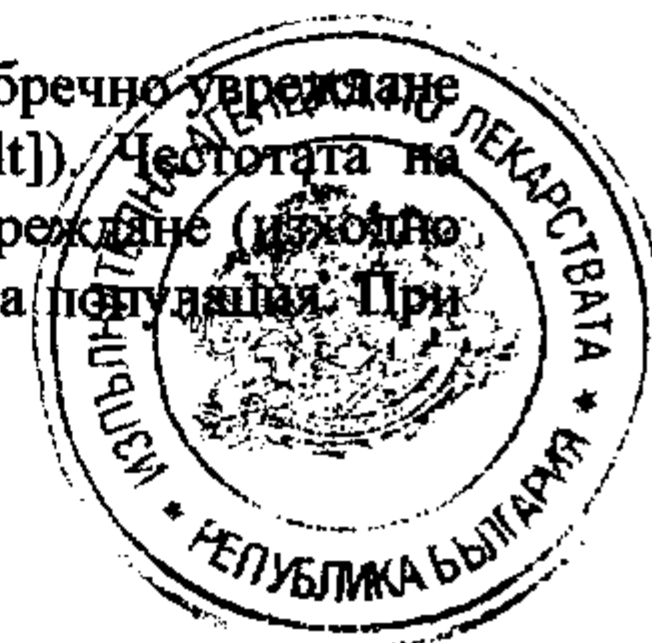
Изменение на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти

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 относно 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 (изходно ниво на креатининов клирънс под 30 ml/min [Cockcroft and Gault]). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (изходно ниво на креатининов клирънс $30-50 \text{ ml/min}$) е повишена в сравнение с общата популация. При



пациенти с умерена бъбречна недостатъчност, преди лечението се препоръчва понижаване на дозата до 75% от началната доза от 1 250 mg/m². При пациенти с умерено бъбречно увреждане на изходна ниво не се изисква намаляване на дозата за начална доза от 1 000 mg/m². При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходно ниво на креатининов клирънс 51-80 ml/min) не се налага адаптиране на началната доза. Ако пациентите получат нежелани реакции от степени 2, 3 или 4 по време на лечението, е необходимо внимателно мониториране и незабавно прекъсване на лечението и последващо адаптиране на дозата, както е описано в таблица 3 по-горе. Ако изчисленият креатининов клирънс намалее по време на лечението до стойности под 30 ml/min, приложението на капецитабин 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 напреднала възраст" по-долу).

Пациенти в напреднала 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 на възраст ≥ 60 години в сравнение с по-млади пациенти.

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

Препоръчва се внимателно мониториране на пациентите на възраст ≥ 60 години.

- *В комбинация с доцетаксел:* при пациенти на възраст над 60 години е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 (вж. т. 5.1). При пациенти на възраст над 60 години се препоръчва намаляване на началната доза капецитабин до 75% (950 mg/m² два пъти дневно). Ако не се наблюдава токсичност при пациенти на възраст ≥ 60 години, които са лекувани с капецитабин, при намалена начална доза, в комбинация с доцетаксел, дозата на капецитабин трябва да бъде внимателно повишена до 1 250 mg/m² два пъти дневно.

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции на терапията с флуоропиримидин,
- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, описани в т. 6.1, или флуороурацил,
- При пациенти с известен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вж. т.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. т. 4.5),
- Ако има противопоказание за някой от лекарствените продукти в комбинираната схема на лечение, този лекарствен продукт не трябва да се използва.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Проявите на *дозо-лимитираща токсичност* включват 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 прекратяване на терапията, въпреки че може да се наложи спиране или намаляване на дози.

Диария. Пациентите с тежка диария трябва да бъдат внимателно проследявани и да се провежда водно-електролитно заместително лечение 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 понижи (вж. т. 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. Дехидратацията може да причини остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с предшестваща компрометирана бъбречна функция или когато капецитабин се прилага едновременно с нефротоксични лекарства. Острата бъбречна недостатъчност като следствие на дехидратацията може да бъде потенциално фатална. 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. т. 4.2).

Синдром “ръка-крак” (известен също и като кожна реакция “ръка-крак” или палмарно-плантарна еритродизестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия). Синдромът “ръка-крак” от степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или 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 цисплатин се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин В6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за възможно намаление на ефикасността на цисплатин. Съществуват известни доказателства, че декспантенол е ефективен за профилактика на синдрома “ръка-крак” при пациенти, лекувани с капецитабин.

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



Хипо- или хиперкалциемия: При лечение с капецитабин е имало съобщения за хипо- или хиперкалциемия. Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. т. 4.8).

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

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

Кумаринови антикоагуланти: При едно проучване на лекарствените взаимодействия с прилагане на еднократни дози варфарин е наблюдавано значително повишение на средната площ под кривата /AUC/ (+57%) на S-варфарин. Тези резултати предполагат взаимодействие, вероятно дължащо се на инхибиране на изоензимната система цитохром P450 2C9 от 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. т. 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 $>3,0$ x ГГН или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансфери (ALT, AST) $>2,5$ x ГГН. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови, когато стойностите на билирубин намалее до $\leq 3,0$ x ГГН или на тези чернодробните аминотрансфери се понижат до $\leq 2,5$ x ГГН.

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. т. 4.2 и т. 4.3).

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

Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да 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.

Офталмологични усложнения: Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за офталмологични усложнения, такива като кератит и нарушения на роговицата, особено при анамнеза за предишни очни нарушения. Лечението на очните нарушения трябва да започне когато е клинично обосновано.

Тежки кожни реакции: капецитабин може да предизвика тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Приложението на Колоксел трябва да се



преустанови окончателно при пациенти, които получат тежка кожна реакция по време на лечението.

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Взаимодействия с други лекарствени продукти:

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

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

В едно клинично проучване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин, лечението с капецитабин е повишило AUC на S-варфарин с 57%, като стойностите на INR са се увеличили с 91%. Тъй като метаболизмът на R-варфарин не е бил засегнат, тези резултати показват, че капецитабин оказва низходяща регулация върху изоензим 2C9, но няма ефект върху изоензими 1A2 и 3A4. Пациентите, които приемат антикоагуланти, производни на кумарина едновременно с капецитабин, трябва да 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/фолиева киселина: проучване върху комбинирано приложение на капецитабин с фолинова киселина е показало, че фолиновата киселина няма изразен ефект върху фармакокинетиката на капецитабин и неговите метаболити. Фолиновата киселина обаче има ефект върху фармакодинамиката на капецитабин и токсичността му може да се засили от фолиновата киселина: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин, приложена самостоятелно при интермитентна схема, е 3 000 mg/m² на ден и само 2 000 mg/m² на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно). Увеличената токсичност е възможна при преминаването от лечение с 5-FU/LV към схема с капецитабин. Тя е също възможна при заместващо лечение на фолатен дефицит с фолиева киселина, поради сходността на фолиновата и фолиевата киселини.

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. т. 4.3). Трябва да има поне 4-седмичен интервал между края на лечението със соривудин или химически сродните му аналози, като бривудин, и началото на лечението с капецитабин.

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

Лъчелечение: MTD на капецитабин, приложен самостоятелно по интермитентна схема, е 3 000 mg/m² на ден, докато при комбиниране с лъчелечение за 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

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

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

Взаимодействие с храна: при всички клинични проучвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите 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. т. 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

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

Кърмене



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

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Колоксет върху фертилитета. Основните проучвания на Колоксет включват жени с детероден потенциал и мъже, само ако са се съгласили да използват ефективен метод за предпазване от забременяване, за да избегнат забременяване по време на проучването и за приемлив период след него.

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

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

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

НЛР, за които изследователят счита, че са възможно, вероятно или далечно свързани с прилагането на капецитабин са изброени в таблица 4 за капецитабин като монотерапия и в таблица 5 за капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Следните класификации са използвани за степенуване на НЛР по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). 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, съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с капецитабин



Телесна система	Много чести Всички степени	Чести Всички степени	Нечести Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или определени като такива с клинично значение	Редки/Много редки (Пост- маркетингов опит)
Инфекции и инфестации	-	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	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	-	-	Липом	
Нарушения на кръвта и лимфната система	-	Неутропения, Анемия	Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Удължено международно нормализирано съотношение /удължено протромбиново време	
Нарушения на имунната система	-	-	Свръхчувствител- ност	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация, Намаляване на телесното тегло	Диабет, хипокалиемия, Нарушение на апетита, Малнутриция, Хипертриглице- ридемия	



Психични нарушения	-	Безсъние, Депресия	Състояние на обърканост, Панически пристъпи, Депресивно настроение, Понижено либидо	
Нарушения на нервната система	-	Главоболие, Летаргия, Замаяност, Парестезия Дисгеузия	Афазия, Нарушения на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения на равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия	Токсична левкоенцефалопатия (много рядко)
Нарушения на очите	-	Повишена лакримация, Конюнктивит, Възпаление на окото	Намалена зрителна острота, Диплопия	Стеноза на слъзните пътища, (рядко), нарушения на роговицата (рядко), кератит (рядко), пунктуален кератит (рядко)
Нарушения на ухото и лабиринта	-	-	Вертиго, Болка в ухото	
Сърдечни нарушения	-	-	Нестабилна ангина, Стенокардия, Миокардна исхемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Палпитации	Камерно мъждене (рядко), удължаване на QT-сегмента (рядко), Torsade de pointes (рядко), брадикардия (рядко), вазоспазъм (рядко)
Съдови нарушения	-	Тромбофлебит	Дълбока венозна тромбоза Хипертония Петехии Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници	



<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробна емболия, Пневмоторакс Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария, Повръщане, Гадене, стоматит, Коремна болка	Стомашно-чревен кръвоизлив, Констипация, Болка в горната част на корема, Диспепсия, Флатуленция, Сухота в устата	Тънкочревна обструкция, Асцит, Ентерит, гастрит, Дисфагия, Болка в долната част на корема, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв в изпражненията	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	-	Хипербилирубинемия, Отклонения в резултатите от изследвания на чернодробната функция	Жълтеница	Чернодробна недостатъчност (рядко), холестатичен хепатит (рядко)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	Обрив, Алоpecia, Еритема, Суха кожа, Пруритус, кожна хиперпигментация, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит, Нарушение на пигментацията, Нарушения на ноктите	Мехури, Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на Светлочувствителност, Палмарен еритем, Оток на лицето, Пурпура, Синдром на радиационна памет	Кожен лупус еритематодес (рядко), тежки кожни реакции такива като синдром на Стивънс-Джонсон и токсична епидермална некролиза (много рядко) (виж т. 4.4)
<i>Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан</i>	-	Болка в крайниците Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите Болка в лицето Мускуло-скелетно схващане, мускулна слабост	



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урина, Хематурия, Никтурия, Повишение на серумния креатинин	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	-	-	Вагинална хеморагия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Отпадналост, астения	Пирексия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите,	Оток, Студени тръпки Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура	

Капецитабин в комбинирана терапия:

В Таблица 5 са посочени НЛР, свързани с употребата на капецитабин в комбинация с различни химиотерапевтични схеми при различни показания, въз основа на данните за безопасност от повече от 3 000 пациенти. НЛР са групирани според честотата (много чести или чести), според най-високата честота, с която са наблюдавани в което и да е от големите клинични проучвания и са добавени само ако са били наблюдавани в допълнение към реакциите, наблюдавани при монотерапия с капецитабин или са били наблюдавани с по-висока честота в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. таблица 4). Нечестите НЛР, съобщавани във връзка с капецитабин в комбинирана терапия съответстват на НЛР, съобщавани при монотерапия с капецитабин или монотерапия с лекарствения продукт от комбинацията (по литературни данни и/или съответната Кратка характеристика на продукта).

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

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

Телесна система	Много чести Всички степени	Чести Всички степени	Редки/Много редки (Пост-маркетингов опит)
Инфекции и инфестации	-	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>Психични нарушения</i>	-	Нарушения на съня, тревожност	
<i>Нарушения на нервната система</i>	Парестезия, Дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дисгуезия, Главоболие	Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипестезия	
<i>Нарушения на очите</i>	Повишено слъзоотделяне	Зрителни нарушения, Сухота на очите, Болка в очите, Зрително увреждане, Замъглено зрение	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	Тинитус, Хипоакузис	
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	Предсърдно мъждене, Сърдечна исхемия/инфаркт	
<i>Съдови нарушения</i>	Оток на долните крайници, Хипертония, +Емболия и тромбоза	Зачервяване, Хипотония, Хипертонична криза, Горещи вълни, Флебит	



<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Възпалено гърло, Дизестезия на фаринкса	Хълцане, Фаринголарингеална болка, Дисфония	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Констипация, Диспепсия,	Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дисфагия, Ректална хеморагия, Болка в долната част на корема, Орална дизестезия, Орална парестезия, Орална хипестезия, Кореман дискомфорт	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	-	Нарушение на чернодробната функция	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Алоpecia, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания	
<i>Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризъм, Мускулна слабост	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия	Остра бъбречна недостатъчност, вследствие на обезводняване (рядко)



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, Слабост, +Летаргия, Температурна непоносимост	Възпаление на лигавиците, Болка в крайниците, Болка, Втрисане, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, +Фебрилитет, Реакция, свързана с инфузията, Реакция на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	-	Контузия	

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

Описание на определени нежелани реакции

Синдром "ръка-крак" /СРК/ (вж. т. 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 (от всички степени) е възникнал при 2 066 (43%) пациенти средно 239 дни [95% ДИ 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 (в грамове), 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 (в седмици), увеличаване на възрастта (със стъпка от 10 години), женски пол и добър статус по ECOG на изходно ниво (спрямо ≥1).

Диария (вж. т. 4.4):



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

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания следните ковариати са били статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на диария: увеличаване на началната доза на капецитабин (в грамове), увеличаване на продължителността на лечението по време на проучването (в седмици), увеличаване на възрастта (стъпка от 10 години) и женски пол. Следните ковариати са били статистически значимо свързани с намален риск от развитие на диария: увеличаване на кумулативната доза на капецитабин ($0,1 \cdot \text{kg}$) и увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици.

Кардиотоксичност (вж. т. 4.4) :

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

Енцефалопатия:

Освен НЛР, описани в таблици 4 и 5, основаващи се на гореспомнатия 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 напреднала възраст (вж. т. 4.2):

Анализът на данните за безопасност при пациенти на възраст ≥ 60 години, приемащи лечение с капецитабин като монотерапия и анализът при пациенти, лекувани с комбинирана терапия капецитабин плюс доцетаксел, е показал повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти на възраст < 60 години. При пациенти ≥ 60 години на лечение с капецитабин плюс доцетаксел са наблюдавани също и повече случаи на преждевременно 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, лекувани с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания увеличаването на възрастта (стъпка от 10 години) е било статистически значимо свързано с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

Пол

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания женският пол е бил статистически значимо свързан с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

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

Анализът на данните за безопасност при пациенти с бъбречно увреждане на изходно ниво, приемащи лечение с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином) е показал повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 и 4 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. т. 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) спрямо 5% и 8% при пациентите без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния агент 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира чрез няколко ензимни стъпки (вж. т. 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 дезоксиуридилната 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 висока скорост.

Клинична ефикасност и безопасност

Рак на дебелото черво и колоректален карцином:

Монотерапия с капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III при пациенти с рак на дебелото черво, стадий III (C по Duke), подкрепят употребата на капецитабин при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване ХАСТ; M66001). 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 (500 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).



FU и левковорин (схема на лечение на клиниката Mayo: 20 mg/m² левковорин интравенозно, последвано от 425 mg/m² 5-FU болус интравенозно в дни 1 до 5, през 28 дни в продължение на 24 седмици). Лечението с капецитабин е било поне еквивалентно на интравенозно 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест при популацията според протокола (коефициент на риск 0,92; 95% ДИ 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 съответно от 0,88 (95% ДИ 0,77-1,01; p=0,068) и 0,86 (95% ДИ 0,74-1,01; p=0,060). Средното проследяване по време на анализа е било 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Cox анализ е било доказано превъзходството на капецитабин в сравнение с болус 5-FU/LV. Следните фактори са били определени предварително в плана на статистическия анализ за включване в модела: възраст, време от операцията до рандомизирането, пол, изходни нива на СЕА, лимфни възли на изходно ниво и страна. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5-FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване (коефициент на риска 0,849; 95% ДИ 0,739-0,976; p=0,0212), както и на общата преживяемост (коефициент на риск 0,828; 95% ДИ 0,705-0,971; p=0,0203).

Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (C по Duke), подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване NO16968). В това клинично проучване 944 пациенти са били рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин (1 000 mg/m² два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатин (130 mg/m² интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 болни са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за «Преживяемост без заболяване» (ПБЗ) при популацията «с намерение за лечение» (ITT) е било доказано, че XELOX е значимо по-добра схема на лечение от 5-FU/LV (HR=0,80; 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Честотата на ПБЗ за 3 години е била 71% при XELOX срещу 67% при 5-FU/LV. Анализът на второстепенната крайна точка «Преживяемост без рецидиви» (ПБР) подкрепя тези резултати с Коефициент на риска от 0,78 (95% ДИ=[0,67; 0,92]; p=0,0024) при XELOX срещу 5-FU/LV. XELOX е показал тенденция към по-добра Обща преживяемост (ОП) с Коефициент на риска от 0,87 (95% ДИ=[0,72; 1,05]; p=0,1486), което се изразява в 13% намаляване на риска от смърт. Честотата на ОП за 5 години е 78% при XELOX срещу 74% при 5-FU/LV. Данните от ефикасността се основават на среден период на наблюдение от 59 месеца за ОП и 57 за ПБЗ. Честотата на оттегляне от клиничното проучване поради нежелани събития е по-висока в групата с комбинирана терапия XELOX (21%) в сравнение с групата с монотерапия с 5-FU/LV (9%) при ITT популацията.

Монотерапия с капецитабин при метастазирал колоректален карцином

Данните от две многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични проучвания от фаза III с идентичен дизайн (SO14695; SO14796) подкрепят приложението на капецитабин като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. В тези клинични проучвания са рандомизирани 603 пациенти за лечение с капецитабин (1 250 mg/m² два пъти дневно за две седмици, последвано от 1-седмична почивка, прилагани като 3-седмични цикли). Други 604 пациенти са рандомизирани за лечение с 5-FU и левковорин (схема на лечение на Mayo: 20 mg/m² левковорин интравенозно, последван от 425 mg/m² 5-FU болус интравенозно, в дни 1 до 5, през 28 дни). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 25,7% (за капецитабин) срещу 16,7% (схема на лечение на Mayo); p < 0,0002. Средното време до прогресиране е било 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на Mayo). Средната преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) спрямо 391 дни (схема на Mayo). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин при колоректален карцином спрямо комбинирана схема на лечение като първа линия.



Комбинирана терапия за първа линия лечение на метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III (NO16966) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб за първа линия лечение на метастазирал колоректален карцином. Проучването се състои от две части: начало с две рамена, при което са рандомизирани 634 пациенти в две различни терапевтични групи, включително XELOX или FOLFOX-4, и в последствие 2x2 факториална част, при която са рандомизирани 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 6 Терапевтични схеми в проучване NO16966 (mCRC)

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

При общото сравнение е била доказана не по-малка ефективност в рамената с XELOX в сравнение с рамената с FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване и при популацията «с намерение за лечение» (вж. Таблица 7). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 7). 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). Средният период на проследяване към времето на първичните анализи в популацията «с намерение за лечение» е 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в Таблица 7. 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 7 Ключови резултати от анализа за не по-слаба ефикасност в клинично проучване NO16966

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX/ XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/ FOLFOX-4+P /FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N=1017)	
Популация	Средно време до събитие (Дни)		КР (97,5% ДИ)
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 събитие (Дни)		КР (97,5% ДИ)
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= популация пациенти, подходяща за участие в изпитването; **ITT= популация с „намерение за лечение”

В едно рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III (CAIRO) е проучено 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 оксалиплатин (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 оксалиплатин (130 mg/m² на ден 1). Всички терапевтични цикли са прилагани през интервал от 3 седмици. При първата линия на лечение средната преживяемост без прогресиране на заболяването в популацията с “намерение за лечение” е 5,8 месеца (95% ДИ 5,1 - 6,2 месеца) при монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95% ДИ 7,0 - 8,3 месеца; p=0,0002) при XELIRI. Колкото и това да е било свързано с повишен риск от гастроинтестинална токсичност и неутропения по време на първа линия на лечение с XELIRI (26% и 11% за XELIRI и с първа линия капецитабин респективно).

Направено е сравнение между XELIRI и 5-FU + иринотекан (FOLFIRI) в три рандомизирани клинични изпитвания при пациенти с метастазирал колоректален карцином. Схемата с XELIRI включва капецитабин 1000 mg/m² два пъти дневно от ден 1 до 14 от триседмичен цикъл, в



комбинация с иринотекан 250 mg/ m² на ден 1-ви. В най-голямото изпитване (BICC-C) пациентите са били рандомизирани да получават открито FOLFIRI (n=144), 5-FU болус (mIFL) (n=145) или XELIRI (n=141) и допълнително са рандомизирани на двойносляпо лечение с целекоксиб или плацебо. Медианата на PFS е 7,6 месеца за FOLFIRI, 5,9 месеца за mIFL (p=0,004 за сравнението с FOLFIRI) и 5,8 месеца за XELIRI (p=0,015). Медианата на OS е 23,1 месеца за FOLFIRI, 17,6 месеца за mIFL (p=0,09) и 18,9 месеца за XELIRI (p=0,27). Пациентите, лекувани с XELIRI, са получили много повече прояви на гастроинтестинална токсичност в сравнение с FOLFIRI (диария 48% и 14% респективно за XELIRI и FOLFIRI).

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

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

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

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

Данните от многоцентрови, рандомизирани контролирани фаза II проучвания (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин при начална доза от 800 mg/ m² за 2 седмици на всеки 3 седмици в комбинация с иринотекан и бевацизумаб като първа линия на лечение на пациенти с метастатичен колоректален рак.

m²120 пациенти са били рандомизирани на модифициран XELIRI режим с капецитабин (800 mg/ m² два пъти дневно за две седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), иринотекан (200 mg/ m² като 30 минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като 30 до 90 минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици); 127 пациенти са били рандомизирани на лечение с капецитабин (1 000 mg/ m² два пъти дневно за две седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), оксалиплатин (130 mg/ m² като 2-часова инфузия на ден 1-ви на 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като 30 до 90 минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици). След средна продължителност на проследяване за проучваната популация 26,2 месеца, отговорите към лечението са показани по-

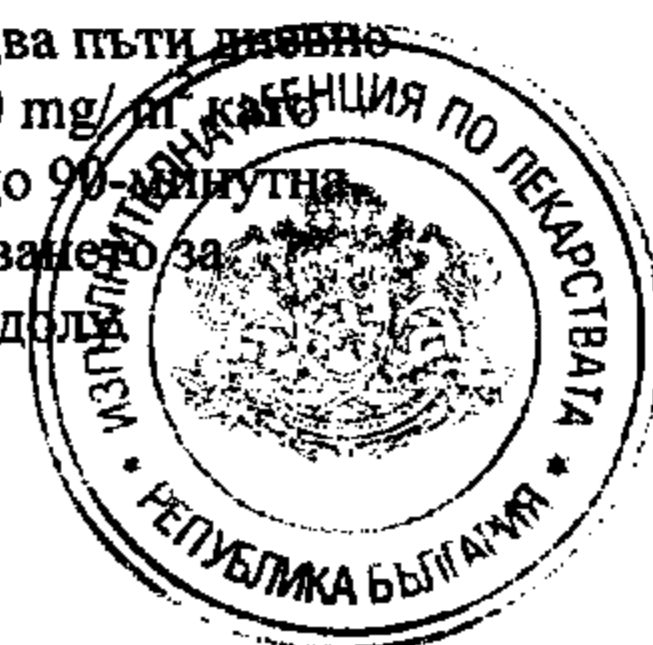


Таблица 8 Ключови резултати за ефикасност АЮ KRK проучване

	XELOX + бевацизумаб (ITT: N=127)	модифициран XELIRI+ бевацизумаб (ITT: N= 120)	Коефициент на риск 95% CI P стойност
Преживяемост без прогресия след 6 месеца			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
Медиана на преживяемост без прогресия			
ITT	10.4 месеца	12.1 месеца	0.93
95% CI	9.0 - 12.0	10.8 - 13.2	0.82 - 1.07 P=0.30
Медиана на обща преживяемост			
ITT	24.4 месеца	25.5 месеца	0.90
95% CI	19.3 - 30.7	21.0 - 31.0	0.68 - 1.19 P=0.45

Комбинирана терапия като втора линия лечение при метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III (NO16967) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин като втора линия лечение на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които са 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 6. Доказано е, че XELOX има не по-малка ефикасност от FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията според протокола и в популацията «с намерение за лечение» (вж. Таблица9). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. Таблица9). Средното проследяване към времето на първичните анализи в популацията «с намерение за лечение» е 2,1 години; данните от анализите след още 6 месеца на проследяване също са включени в Таблица9.

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

ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Популация	Средно време до събитието (Дни)		КР (95% ДИ)
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; 1,24)
ДОПЪЛНИТЕЛНО 6-МЕСЕЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ			
Популация	Средно време до събитието (Дни)		КР (95% ДИ)



Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Показател: Обща преживяемост			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

Напреднал карцином на стомаха:

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване от фаза III при пациенти с напреднал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като първа линия на лечение на напреднал стомашен карцином (ML17032). В това проучване 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 цисплатин ($80\ \text{mg}/\text{m}^2$ под формата на 2-часова инфузия на ден 1 всеки 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатин са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатин по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95% ДИ 0,63-1,04). Средната преживяемост без прогресиране на заболяването е 5,6 месеца (капецитабин + цисплатин) спрямо 5,0 месеца (5-FU + цисплатин). Рисковият 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% ДИ 0,64-1,13). Средната продължителност на преживяемостта е 10,5 месеца (капецитабин + цисплатин) спрямо 9,3 месеца (5-FU + цисплатин).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово клинично проучване от фаза III, 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 напреднал 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 ($50\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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).
- ECX: 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 ($50\ \text{mg}/\text{m}^2$ като болус на ден 1 всеки 3 седмици), оксалиплатин ($130\ \text{mg}/\text{m}^2$ прилаган като 2-часова инфузия на ден 1 всеки три седмици), и 5-FU ($200\ \text{mg}/\text{m}^2$ дневно като продължителна инфузия през централен венозен катетър).
- EOX: епирубицин ($50\ \text{mg}/\text{m}^2$ като болус на ден 1 всеки 3 седмици), оксалиплатин ($130\ \text{mg}/\text{m}^2$ прилаган като 2-часова инфузия на ден 1 всеки три седмици), и капецитабин ($625\ \text{mg}/\text{m}^2$ два пъти дневно непрекъснато).

Анализите на първичната ефикасност в популацията според протокола са показали не по-малка обща преживяемост при схеми на лечение, основаващи са на капецитабин, спрямо схеми на лечение, основаващи се на 5-FU (коефициент на риск 0,86; 95% ДИ 0,8-0,99) и при схеми на



лечение, основаващи се на оксалиплатин, спрямо схемите на лечение, основаващи се на цисплатин (коэффициент на риск 0,92; 95% ДИ 0,80-1,1). Средната обща преживяемост е била 10,9 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабин и 9,6 месеца при схеми на базата на 5-FU. Средната обща преживяемост е била 10,0 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабин и 10,4 месеца при схеми на лечение на базата на оксалиплатин.

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

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

Данните от мета-анализ на шест клинични проучвания (проучвания SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) подкрепят замяната с капецитабин при монотерапия и комбинирано лечение с 5-FU при карцином на стомашно-чревния тракт. Обобщеният анализ включва 3 097 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 3 074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Средното време на обща преживяемост е било 703 дни (95% ДИ: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95% ДИ: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Рисковият коефициент за обща преживяемост е 0,94 (95% ДИ: 0,89; 1,00, $p=0,0489$), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са по-ефективни от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.

Карцином на млечната жлеза:

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

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

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

Данните от две многоцентрови клинични проучвания от фаза II подкрепят използването на монотерапия с капецитабин при лечение на пациенти след неуспех на схеми на лечение с таксани и съдържаща антрациклин химиотерапия или при пациенти, при които продължаване на лечението с антрациклин не е показано. В тези проучвания общо 236 пациенти са лекувани с капецитабин ($1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ 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 20% (за първото проучване) и 25% (за второто проучване). Средното време до прогресиране е 93 и 98 дни. Средната преживяемост е 384 и 373 дни.

Всички показания:



Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти, лекувани с капецитабин като монотерапия или с капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и карцином на млечната жлеза) са показали, че пациенти на капецитабин, които са развили синдром «ръка-крак» (СРК) са имали по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не са развили СРК: средна общата преживяемост – 1 100 дни (95% ДИ 1007; 1200) спрямо 691 дни (95% ДИ 638; 745) с коефициент на риск 0,61 (95% ДИ 0,56; 0,66).

Педиатрична популация:

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция:

След перорално приложение, капецитабин се резорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболитите 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемът 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 достигане на максималните плазмени концентрации (T_{max} в часове) е било 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34. Стойностите на AUC_{0-∞} в µg·h/ml са 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3.

Разпределение:

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

Биотрансформация:

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



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. т. 4.3 и т. 4.4).

Елиминиране:

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

Комбинирана терапия:

Клинични проучвания от фаза I, оценяващи ефекта на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел и обратно, не са показали ефект на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел (Cmax 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 напреднала възраст: Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти в широк възрастов диапазон (от 27 до 86 години), който е включвал 234 пациенти (46%) на възраст над 65 години, е показал, че възрастта не повлиява 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 бъбречната функция.



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

5.3 Предклинични данни за безопасност

В токсикологични изследвания с многократно приложение на капецитабин с ежедневно перорално въвеждане при маймуни *супомолгус* и мишки е било установено, че капецитабин оказва токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоеична системи, които са типични за флуоропиримидините. Тези токсични ефекти са били обратими. При капецитабин са наблюдавани прояви на кожна токсичност, характеризираща се с дегенеративни/регресивни изменения. Капецитабин не е бил токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни *супомолгус* след интравенозно приложение (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m^2 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 при женски мишки, получаващи капецитабин; този ефект обаче е бил обратим след период без прием на лекарството. Освен това, в едно 13-седмично проучване са установени атрофични и дегенеративни промени в репродуктивните органи на мъжки мишки; тези ефекти обаче са били обратими след период без прием на лекарството (вж. т.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

Сърцевина на таблетката:

Безводна лактоза

Целулоза, микрокристална (E460)

Кроскармелоза натрий

Хипромелоза

Магнезиев стеарат

Покритие на таблетката: (За 150 mg)

Хипромелоза

Талк



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

Покритие на таблетката: (За 300 mg)

Хипромелоза
Талк
Титанов диоксид (E171)

Покритие на таблетката: (За 500mg)

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистери от алуминий/алуминий
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Блистери от PVC/PVdC/алуминий
Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерната опаковка (алуминий- алуминий и PVC/PVdC- алуминий, съдържаща 10 филмирани таблетки на блистер) съдържа 30, 60 или 120 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадни материали трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните разпоредби.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Колоксет 150 mg филмирани таблетки: 2013065
Колоксет 300 mg филмирани таблетки: 2013066
Колоксет 500 mg филмирани таблетки: 2013067

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

Дата на първо разрешаване: 12.02.2013 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни, 2015 г

