

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Capecitabine Fresenius Kabi, 150 mg, tabletki powlekane
Capecitabine Fresenius Kabi, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Capecitabine Fresenius Kabi, 150 mg:
każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
12 mg laktozy jednowodnej (tabletki 150 mg).

Capecitabine Fresenius Kabi, 500 mg:
każda tabletki powlekana zawiera 500 mg kapecytabiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
41 mg laktozy jednowodnej (tabletki 500 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Capecitabine Fresenius Kabi, 150 mg, tabletki powlekane

Różowe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z napisem „150” na jednej stronie i gładkie na drugiej.

Capecitabine Fresenius Kabi, 500 mg, tabletki powlekane

Różowe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z napisem „500” na jednej stronie i gładkie na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kapecytabina jest wskazana w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Duke'a) (patrz punkt 5.1).

Kapecytabina jest wskazana w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Kapecytabina jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Kapecytabina w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) jest wskazana w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Kapecytabina jest również wskazana w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kapecytabina powinna być przepisywana tylko przez wykwalifikowanych lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zaleca się dokładne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów nietolerowanego działania toksycznego. W tabelach 1 i 2 zamieszczono odpowiednio wyliczone standardowe i zmniejszone dawki kapecytabiny w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m² oraz 1000 mg/m².

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1):

Monoterapia

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy, rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc., podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.

Leczenie skojarzone

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800-1000 mg/m² pc., podczas podawania 2 razy na dobę przez 14 dni, z następującą po tym 7-dniową przerwą lub do 625 mg/m² pc. 2 razy na dobę podczas podawania bez przerwy (patrz punkt 5.1).

W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem zalecana początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/ m² pc. podawana dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7 dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/ m² pc. w 1. dniu. Dołączenie bewacyzumabu do schematu leczenia skojarzonego nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny.

U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z cisplatiną, przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz leczenie przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego cisplatyny.

U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatiną, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego oksaliplatyny, zaleca się stosowanie przeciwwymiotnych produktów leczniczych w premedykacji. U pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III leczenie uzupełniające zaleca się przez całe 6 miesięcy.

Rak piersi

W leczeniu raka piersi z przerzutami w skojarzeniu z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji dożylniej powtarzanej co 3 tygodnie. Pacjentom otrzymującym skojarzone leczenie kapecytabiny z docetakselem, przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego docetakselu.

Obliczanie dawki produktu leczniczego Capecitabine Fresenius Kabi

Tabela 1: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1250 mg/m² pc.

| | Dawka 1250 mg/m² (2 razy na dobę) | | | | |
|---|---|--|--------|--|--|
| | Pełna dawka 1250 mg/m ² | Liczba tabletek 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem) | | Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m ² | Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m ² |
| Powierzchnia ciała (m ²) | Dawka na jedno podanie (mg) | 150 mg | 500 mg | Dawka na jedno podanie (mg) | Dawka na jedno podanie (mg) |
| ≤ 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 |

Tabela 2: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1000 mg/m² pc.

| | Dawka 1000 mg/m² (2 razy na dobę) | | | | |
|---|---|---|--------|--|--|
| | Pełna dawka 1000 mg/m ² | Liczba tabletek 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem) | | Dawka zmniejszona (75%) 750 mg/m ² | Dawka zmniejszona (50%) 500 mg/m ² |
| Powierzchnia ciała (m ²) | Dawka na jedno podanie (mg) | 150 mg | 500 mg | Dawka na jedno podanie (mg) | Dawka na jedno podanie (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 |

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia:

Zalecenia ogólne

Działania toksyczne kapecytabiny mogą zostać zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawki raz obniżonej nie należy zwiększać w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie mają małe prawdopodobieństwo stania się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. wyłysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane na tym samym poziomie dawki bez jej zmniejszania, czy też opóźniania podania produktu leczniczego. Pacjentów przyjmujących kapecytabinę należy poinformować

o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek kapecytabiny pominiętych z powodu objawów toksycznych nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności:

Tabela 3: Schemat zmniejszania dawek kapecytabiny (w cyklu 3-tygodniowym lub terapii ciągłej).

| Stopień toksyczności* | Zmiany dawki w okresie podawania produktu leczniczego | Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej) |
|-----------------------|---|--|
| <i>Stopień 1</i> | Dawkowanie bez zmian. | Dawkowanie bez zmian. |
| <i>Stopień 2</i> | | |
| 1-sze wystąpienie | Przerwać leczenie do ustąpienia do stopnia 0-1. | 100% |
| 2-gie wystąpienie | | 75% |
| 3-cie wystąpienie | | 50% |
| 4-te wystąpienie | Odstawić produkt leczniczy na stałe. | Nie dotyczy |
| <i>Stopień 3</i> | | |
| 1-sze wystąpienie | Przerwać leczenie do ustąpienia do stopnia 0-1. | 75% |
| 2-gie wystąpienie | | 50% |
| 3-cie wystąpienie | Odstawić produkt leczniczy na stałe. | Nie dotyczy |
| <i>Stopień 4</i> | | |
| 1-sze wystąpienie | Odstawić produkt leczniczy na stałe <i>lub</i> jeśli lekarz uzna kontynuację leczenia za będącą w najlepszym interesie chorego należy przerwać leczenie do ustąpienia do stopnia 0-1. | 50% |
| 2-gie wystąpienie | Odstawić produkt leczniczy na stałe. | Nie dotyczy |

*Zgodnie z Kryteriami Powszechnego Stopniowania Toksyczności (wersja 1) wg National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) lub Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wg Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, wersja 4.0. Dla zespołu dłoniowo-podeszwowego oraz hiperbilirubinemii, patrz punkt 4.4.

Hematologia

Pacjenci z wyjściową liczbą neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/L$ i (lub) liczbą trombocytów $< 100 \times 10^9/L$ nie powinni być leczeni kapecytabiną. Jeśli rutynowe badanie laboratoryjne dokonane w czasie trwania cyklu leczenia wykaże zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej $1,0 \times 10^9/L$ lub zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $75 \times 10^9/L$, leczenie kapecytabiną powinno zostać przerwane.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności, w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym, w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności, w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w Tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami Charakterystyk Produktów Leczniczych stosowanych w połączeniu.

Jeżeli na początku cyklu terapeutycznego wskazane jest czasowe przerwanie podania kapecytabiny lub produktów leczniczych stosowanych w połączeniu, należy przerwać podawanie wszystkich produktów leczniczych do momentu, kiedy zostaną spełnione kryteria ponownego włączenia wszystkich produktów leczniczych.

W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego toksyczności, która w opinii lekarza prowadzącego leczenie nie jest spowodowana stosowaniem kapecytabiny, leczenie z zastosowaniem kapecytabiny należy kontynuować, a dawkę produktu leczniczego stosowanego w połączeniu należy zmienić zgodnie z odpowiednią informacją dotyczącą przepisane produktu leczniczego.

Jeżeli należy na stałe odstawić produkt(y) leczniczy(e) stosowany(e) w połączeniu, podawanie kapecytabiny można wznowić, jeśli są spełnione kryteria ponownego rozpoczęcia leczenia kapecytabiną.

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji pacjentów.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi:

Zmian dawkowania z powodu toksyczności, w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, należy dokonywać zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego stosowanego w połączeniu.

Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach pacjentów:

Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie pozwala na podanie zaleceń modyfikacji dawek. Brak również informacji na temat stosowania produktu leczniczego w przypadku uszkodzenia wątroby w wyniku marskości lub zapalenia wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w momencie planowania leczenia, wskazane jest obniżenie dawki produktu leczniczego do 75% dawki początkowej 1250 mg/m². U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w momencie planowania leczenia, nie ma potrzeby obniżania dawki produktu leczniczego dla dawki początkowej 1000 mg/m². U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min, w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawki początkowej produktu leczniczego. Zaleca się uważne kontrolowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. oraz odpowiednią modyfikację dawki produktu leczniczego zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie kapecytabiny. Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym (patrz również „Pacjenci w podeszłym wieku” poniżej).

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku monoterapii kapecytabiną nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku \geq 60 lat, niż u pacjentów młodszych.

Gdy kapecytabina była stosowana w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, u pacjentów w podeszłym wieku (\geq 65 lat) częściej występowały działania niepożądane na produkt leczniczy stopnia 3. i 4., w tym powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się staranne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku \geq 60 lat.

- *W leczeniu skojarzonym z docetakselem:* u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie związanych z leczeniem ciężkich działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 75% (950 mg/m² pc. 2 razy na dobę). Jeżeli u pacjentów w wieku powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetakselem nie zaobserwowano objawów toksyczności, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie stosowano kapecytabiny u dzieci w takich wskazaniach jak rak jelita grubego, odczynicy, żołądka i piersi.

Sposób podawania

Tabletki kapecytabiny należy połknąć popijając wodą w ciągu 30 minut po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kapecytabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub fluorouracyl.
- Ciężkie i niespodziewane reakcje na leczenie fluoropirymidynami w wywiadzie.
- U pacjentów ze stwierdzonym niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) (patrz punkt 4.4).
- Okres ciąży i laktacji.
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną (patrz punkt 4.5).
- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania któregośkolwiek z produktów leczniczych wykorzystywanych w schemacie leczenia skojarzonego z kapecytabiną, wówczas takiego produktu leczniczego nie należy stosować.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania toksyczne ograniczające wielkość dawki obejmują: biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie produktu leczniczego, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.

Biegunka: Pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia, uzupełniać płyny i elektrolity. Może być stosowane standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) oznacza 4 do 6 wypróżnień na dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza 7 do 9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień na dobę lub biegunkę krwawą, lub konieczność stosowania żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zastosować zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Odwodnienie: Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką, odwodnienie może wystąpić w szybkim tempie. Odwodnienie może spowodować wystąpienie ostrej niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z wcześniej współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub w przypadku gdy kapecytabina stosowana jest łącznie z produktami leczniczymi o znanym działaniu nefrotoksycznym. Ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia może być potencjalnie śmiertelna. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2. stopnia (lub wyższego), podawanie kapecytabiny należy natychmiast przerwać, a nawodnienie skorygować. Nie należy wznowiać leczenia z zastosowaniem kapecytabiny, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia (patrz punkt 4.2).

Zespół dłoniowo-podeszwowy (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy):

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia/przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta.

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 2. to bolesny rumień i obrzęk rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort zaburzający codzienną aktywność pacjenta.

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych czynności. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3. podawanie kapecytabiny należy przerwać do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3., następne dawki produktu leczniczego powinny być obniżone. W przypadku leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B₆ (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny. Istnieją pewne dowody, że deks pantenol jest skuteczny w profilaktyce zespołu dłoniowo-podeszwowego u pacjentów leczonych kapecytabiną.

Kardiotoksyczność: Kardiotoksyczność związana jest z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje takie jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia były obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężką chorobą serca, arytmia i chorobą wieńcową w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Hipo- lub hiperkalcemia: Hipo- lub hiperkalcemię opisywano u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzoną hipo- lub hiperkalcemią (patrz punkt 4.8).

Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego: Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: w przypadku występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub neuropatii (patrz punkt 4.8).

Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe: Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi, gdyż mogą one ulec nasileniu w czasie leczenia kapecytabiną.

Leczenie przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi - pochodnymi kumaryny: W badaniu klinicznym interakcji produktów leczniczych z warfaryną podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S - warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie z zastosowaniem kapecytabiny i doustnych przeciwzakrzepowych produktów leczniczych z grupy kumaryny powinni mieć ściśle kontrolowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę przeciwzakrzepowego produktu leczniczego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby: Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie kapecytabiną pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub nie, przerzutów w wątrobie. Leczenie kapecytabiną należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 x GGN (górną granicę normy) lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 x GGN. Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się do poziomu ≤ 3 x GGN lub, gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszy się do poziomu $\leq 2,5$ x GGN.

Zaburzenia czynności nerek: Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) występują częściej w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2 i punkt 4.3).

Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD). Rzadkie, niespodziewane objawy ciężkiej toksyczności (np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, neutropenia, neurotoksyczność) po zastosowaniu 5-fluorouracylu były związane z niedoborem aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD). Dlatego też, nie można wykluczyć związku między zmniejszoną aktywnością DPD a nasileniem się, potencjalnie śmiertelnych, objawów toksyczności po zastosowaniu 5-fluorouracylu.

Chorzy z rozpoznaniem niedoborem dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) nie powinni być leczeni kapecytabiną (patrz punkt 4.3). U chorych leczonych kapecytabiną, u których brak aktywności dehydrogenazy pirymidynowej nie był wcześniej rozpoznany mogą występować zagrażające życiu toksyczne objawy ostrego przedawkowania leku (patrz punkt 4.9). W przypadku wystąpienia objawów 2-4 stopnia toksyczności leczenie musi być niezwłocznie przerwane do czasu ustąpienia obserwowanego objawu toksyczności. Decyzja o odstawieniu leku na stałe powinna być podjęta na podstawie oceny klinicznej, czasu pojawienia się, czasu trwania i stopnia ciężkości obserwowanych objawów toksyczności.

Powikłania okulistyczne: Pacjenci, szczególnie z chorobami oczu w wywiadzie, powinni być starannie kontrolowani w celu wykrycia powikłań okulistycznych takich jak zapalenie rogówki lub inne schorzenia rogówki. Należy wdrożyć leczenie okulistyczne w przypadkach klinicznie uzasadnionych.

Ciężkie reakcje skórne: kapecytabina może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Leczenie kapecytabiną powinno być zakończone u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpiły ciężkie reakcje skórne.

Ponieważ produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną jako substancję pomocniczą, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi były przeprowadzane tylko z udziałem dorosłych pacjentów.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty cytochromu P-450 2C9: Nie przeprowadzono innych badań, poza badaniami z warfaryną, dotyczących interakcji lekowych między kapecytabiną a innymi substratami dla CYP2C9. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania kapecytabiny jednocześnie z substratami 2C9 (np. fenytoiną). Patrz również interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny i punkt 4.4.

Przeciwzakrzepowe produkty lecznicze z grupy kumaryny: opisano zaburzenia krzepnięcia i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną i jednocześnie przyjmujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze - pochodne kumaryny, takie jak warfaryna i fenoprokumon. Występowały one w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną i, w kilku przypadkach, w okresie jednego miesiąca po zakończeniu podawania kapecytabiny. W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, po podaniu pojedynczej dawki 20 mg warfaryny, leczenie kapecytabiną zwiększało AUC dla S-warfaryny o 57% z 91% zwiększeniem wartości INR. Ponieważ metabolizm R-warfaryny nie ulegał zmianie, wyniki te wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie ma wpływu na izoenzym 1A2 i 3A4. Pacjentów jednocześnie leczonych przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi - pochodnymi kumaryny i kapecytabiną należy regularnie kontrolować w celu określenia zmian ich parametrów krzepnięcia krwi (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikować dawki przeciwzakrzepowych produktów leczniczych.

Fenytoina: w pojedynczych przypadkach stwierdzono zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, powodujące objawy zatrucia fenytoiną podczas jednoczesnego stosowania kapecytabiny i fenytoiny. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i kapecytabiną wymagane jest regularne monitorowanie stężenia fenytoiny w surowicy.

Kwas folinowy/kwas foliowy: wyniki badania nad jednoczesnym podawaniem kapecytabiny i kwasu folinowego wykazały, że kwas folinowy nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę kapecytabiny i jej metabolitów. Jednakże kwas folinowy ma wpływ na farmakodynamikę kapecytabiny i może nasilać jej toksyczność: maksymalna dawka tolerowana (MTD) kapecytabiny podawanej w monoterapii z zastosowaniem schematu z przerwami wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, podczas gdy tylko 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy jest ona podawana w skojarzeniu z kwasem folinowym (30 mg doustnie 2 razy na dobę). Nasilenie toksyczności może być istotne w przypadku zmiany schematu leczenia z 5-fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem folinowym (5-FU/LV) na schemat zawierający kapecytabinę. Może być to także istotne w przypadku suplementacji kwasem foliowym w przypadku niedoboru folianów, w związku z podobieństwem kwasu foliowego i folinowego.

Sorywudyna i pochodne: opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU wynikającą z hamowania dehydrogenazy dihydropyrimidyny przez sorywudynę. Prowadzi ona do zwiększenia toksyczności fluoropirymidyn, co może spowodować zgon. Dlatego też kapecytabiny nie wolno stosować jednocześnie z sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna (patrz punkt 4.3). Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni pomiędzy zakończeniem leczenia sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna, a rozpoczęciem leczenia kapecytabiną.

Zobojętniające produkty lecznicze: badano wpływ produktów leczniczych zobojętniających kwas solny, zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielki wzrost stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5'-DFCR); jednak nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

Allopurynol: obserwowano interakcje między allopurynolem i 5-FU, z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z kapecytabiną.

Interferon alfa: MTD kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z interferonem alfa-2a (3 mln. j.m./m² pc. na dobę) wynosiła 2000 mg/m² pc. na dobę, w porównaniu do 3000 mg/m² pc. na dobę, gdy kapecytabinę stosowano w monoterapii.

Radioterapia: MTD kapecytabiny w monoterapii podawanej według schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m² na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi 2000 mg/m² na dobę, gdy produkt leczniczy stosuje się w sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie 6-tygodniowego cyklu radioterapii.

Oksaliplatyna: nie występowały żadne klinicznie istotne różnice w ekspozycji na kapecytabinę lub jej metabolity, wolną platynę lub całkowitą platynę, podczas podawania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem.

Bewacyzumab: nie obserwowano klinicznie istotnego działania bewacyzumabu na parametry farmakokinetyczne kapecytabiny lub jej metabolity w obecności oksaliplatyny.

Interakcje z pokarmem

We wszystkich badaniach klinicznych polecano pacjentom przyjmowanie kapecytabiny w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego zebrano w oparciu o ten sposób podawania, zaleca się podawanie kapecytabiny bezpośrednio po posiłku. Podawanie z posiłkiem zmniejsza wchłanianie kapecytabiny (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić zapobieganie ciąży w trakcie leczenia kapecytabiną. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Ciąża

Nie prowadzono badań nad stosowaniem kapecytabiny u kobiet w ciąży; należy jednak przyjąć, że kapecytabina podawana u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach kapecytabina powodowała wady i śmiertelne uszkodzenia zarodka. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym. Kapecytabiny nie należy stosować w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kapecytabina przenika do mleka ludzkiego. U karmiących myszy stwierdzono znaczące ilości kapecytabiny i jej metabolitów w mleku. Należy przerwać karmienie piersią w okresie leczenia kapecytabiną.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kapecytabiny na płodność. Badania rejestracyjne kapecytabiny dopuszczały udział kobiet w wieku rozrodczym i mężczyzn jedynie w przypadku wyrażenia przez nich zgody na stosowanie zaproponowanych metod antykoncepcji w czasie trwania badań oraz w wymaganym okresie po zakończeniu badań. Podczas badań na zwierzętach obserwowano zmiany płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kapecytabina ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Kapecytabina może powodować zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest opracowany na podstawie danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne. Szczegóły dotyczące dużych badań klinicznych, w tym schematy badań oraz ważniejsze wyniki w zakresie skuteczności: patrz punkt 5.1.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych produktu leczniczego związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwy), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u pacjentów z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepicą/zatorowością.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, jakie badacz uznał za prawdopodobnie lub potencjalnie związane z podawaniem kapecytabiny, są wymienione w tabeli 4 dla kapecytabiny podawanej w monoterapii oraz w tabeli 5 dla kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych produktu

lecniczego przyjęto następujące przedziały: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane produktu leczniczego są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Kapecytabina w monoterapii:

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii na podstawie połączonej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z 3 dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów (badania M66001, SO14695 oraz SO14796). Każde działanie niepożądane produktu leczniczego zostało zakwalifikowane do odpowiedniej grupy w zależności od całkowitej częstości występowania w analizie łącznej danych.

Tabela 4: Wykaz działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często Wszystkie stopnie | Często Wszystkie stopnie | Niezbyt często Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie |
|---|--|---|--|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | - | Zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych. | Posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, zapalenie żołądkowo-jelitowe, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień zęba. |
| <i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i> | - | - | Tłuszczak. |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | - | Neutropenia, niedokrwistość. | Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/ zwiększony czas protrombinowy. |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | - | - | Nadwrażliwość. |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | Jadłowstręt. | Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała. | Cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia. |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | - | Bezsensowność, depresja. | Stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido. |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | - | Bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku. | Afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa. |
| <i>Zaburzenia oka</i> | - | Zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka. | Zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie. |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często Wszystkie stopnie | Często Wszystkie stopnie | Niezbyt często Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie |
|---|---|--|---|
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i> | - | - | Zawroty głowy, bóle uszu. |
| <i>Zaburzenia serca</i> | - | - | Niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca. |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i> | - | Zakrzepowe zapalenie żył. | Zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, krwawe wybroczyny, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna. |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | - | Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wyciek z nosa. | Zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa. |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | Biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha. | Krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce. | Niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu. |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | - | Hiperbilirubinemia, nieprawidłowości w badaniu aktywności wątroby. | Żółtaczka. |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | Zespół erytrodyestezji dłoniowo-podeszwowej. | Wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci. | Pęcherze, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcja fotoalergiczna, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu produktu leczniczego. |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | - | Bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów. | Obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni. |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> | - | - | Wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często Wszystkie stopnie | Często Wszystkie stopnie | Niezbyt często Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie |
|--|--|---|--|
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i> | - | - | Krwawienia z narządów rodnych. |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Zmęczenie, astenia. | Gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej. | Obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała. |

Kapecytabina w leczeniu skojarzonym:

Tabela 5 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane są dodawane do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo często lub często), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały **dotatkowo** oprócz objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały **w grupie o większej częstości** niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii (patrz tabela 4). Niezbyt często występujące działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem kapecytabiny są zgodne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii albo po monoterapii innymi produktami leczniczymi użytymi w leczeniu skojarzonym (w piśmiennictwie i (lub) w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Niektóre z działań niepożądanych odpowiadają reakcjom obserwowanym często po zastosowaniu produktu leczniczego użytego w leczeniu skojarzonym (np. obwodowa neuropatia czuciowa w przypadku docetakselu lub oksaliplatyny, nadciśnienie tętnicze w przypadku bewacyzumabu); nie można jednak wykluczyć ich nasilenia na skutek zastosowania kapecytabiny.

Tabela 5: Zestawienie powiązanych działań niepożądanych produktu leczniczego, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną **dotatkowo** w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do **wyższej grupy pod względem częstości** występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często Wszystkie stopnie | Często Wszystkie stopnie |
|--|---|---|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i> | - | Półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, +zakażenie, opryszczka wargowa. |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i> | +Neutropenia, +leukopenia, +niedokrwistość, +gorączka neutropeniczna, małopłytkowość. | Depresja szpiku kostnego, +gorączka neutropeniczna. |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> | - | Nadwrażliwość. |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> | Zmniejszenie łaknienia. | Hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia. |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i> | - | Zaburzenia snu, niepokój. |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i> | Parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia | Neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica. |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często Wszystkie stopnie | Często Wszystkie stopnie |
|---|---|--|
| | czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy. | |
| <i>Zaburzenia oka</i> | Nadmierne łzawienie. | Zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenia widzenia, nieostre widzenie. |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i> | - | Szumy uszne, niedosłuch. |
| <i>Zaburzenia serca</i> | - | Migotanie przedsionków, niedokrwienie/ zawał serca. |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i> | Obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, +zatorowość i zakrzepica. | Uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły. |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła. | Czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia. |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> | Zaparcia, niestrawność. | Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej. |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | - | Zaburzenia czynności wątroby. |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | Łysienie, zmiany w obrębie paznokci. | Nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne. |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn. | Ból szczęki, skurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie mięśni. |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> | - | Krwimocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria). |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | Gorączka, osłabienie, +senność, nietolerancja temperatur. | Zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, +gorączka, reakcja związana z podaniem infuzji, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania infuzji, ból w miejscu iniekcji. |
| <i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i> | - | Stłuczenia. |

+Dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość została określona w odniesieniu do działań

niepożądanych stopnia 3–4. Działania niepożądane są dodawane według najwyższej częstości występowania odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Doświadczenia po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu:

Następujące dodatkowe poważne działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu:

Tabela 6: Zestawienie zdarzeń związanych z kapecytabiną raportowanych po wprowadzeniu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Rzadko | Bardzo rzadko |
|---|--|--|
| <i>Zaburzenia oka</i> | Zwężenie przewodu łzowego, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowe zapalenie rogówki. | |
| <i>Zaburzenia serca</i> | Migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i> , bradykardia, skurcz naczyń. | |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i> | Niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby. | |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | Toczeń rumieniowaty skóry. | Ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.4). |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i> | Ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia. | |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dłoniowo-podeszwowy (patrz punkt 4.4):

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m² 2 razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie, w badaniach kapecytabiny stosowanej w monoterapii (w tym w badaniach leczenia uzupełniającego raka okrężnicy, leczenia raka jelita grubego z przerzutami oraz leczenia raka piersi) częstość występowania zespołu dłoniowo-podeszwowego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 53% do 60%, natomiast w grupie leczenia raka piersi z przerzutami z zastosowaniem kapecytabiny/docetakselu częstość ta wynosiła 63%. W przypadku dawki kapecytabiny 1000 mg/m² podawanej 2 razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem kapecytabiny częstość występowania zespołu dłoniowo-podeszwowego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 22% do 30%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że zespół dłoniowo-podeszwowy (wszystkie stopnie) wystąpił u 2066 (43%) pacjentów po medianie czasu wynoszącej 239 [95% CI 201, 288] dni po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną. We wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zmniejszona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1*kg), zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach, zwiększona długość trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10- letnich interwałach), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (0 versus ≥ 1).

Biegunka (patrz punkt 4.4):

Kapecytabina może wywoływać biegunkę, którą obserwowano u odsetka pacjentów wynoszącego do 50%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zwiększona długość trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach) oraz płeć żeńska. Następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1*kg) oraz zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach.

Kardiotoksyczność (patrz punkt 4.4):

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych z udziałem 949 pacjentów (2 badania kliniczne fazy III i 5 badań fazy II, dotyczących raka jelita grubego z przerzutami i raka piersi z przerzutami) wykazała następujące działania niepożądane o częstości występowania poniżej 0,1% po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii: kardiomiopatia, niewydolność serca, nagły zgon i dodatkowe skurcze komorowe.

Encefalopatia:

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych wykazała, że stosowanie kapecytabiny w monoterapii jest także związane z encefalopatią występującą z częstością poniżej 0,1%.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2):

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa w grupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat leczonych kapecytabiną w monoterapii oraz analiza pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z docetakselem wykazała zwiększenie częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz związanych z leczeniem poważnych działań niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów w wieku < 60 lat. U pacjentów w wieku ≥ 60 lat leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z docetakselem odnotowano również więcej przypadków przedterminowego przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych niż w grupie pacjentów w wieku < 60 lat.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach) jest statystycznie istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

Płeć:

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, płeć żeńska jest statystycznie istotnie związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2):

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych kapecytabiną w monoterapii (rak jelita grubego) wykazała wzrost częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek [36% u pacjentów bez zaburzenia czynności i nerek (n=268) w porównaniu z odpowiednio 41% z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (n=257) i 54% z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (n=59)] (patrz punkt 5.2). Wśród pacjentów z umiarkowanymi

zaburzeniami czynności nerek częściej zachodziła konieczność obniżenia dawki (44%) w porównaniu do 33% i 32% odpowiednio u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, a ponadto w tej grupie obserwowano zwiększony odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerwania w czasie pierwszych 2 cykli) w porównaniu do 5% i 8%, odpowiednio u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie błon śluzowych, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego oraz zahamowanie czynności szpiku. Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie polegające na zwalczaniu obserwowanych objawów klinicznych i zapobieganiu rozwojowi powikłań.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki (antymetabolity); kod ATC: L01BC06.

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), obecny jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergiczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidyłowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

Rak okrężnicy oraz rak jelita grubego i odbytnicy:

Leczenie uzupełniające kapecytabiną w monoterapii pacjentów z rakiem okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukeasa)

potwierdzają uzasadnienie do stosowania kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej kapecytabiną (1250 mg/m² 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez produktu leczniczego, przy czym produkt leczniczy podano w cyklach 3-tygodniowych przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m² leukoworyny iv., po czym podawano 5-FU w bolusie 425 mg/m² iv., w dniach od 1 do 5, co 28 dni przez 24 tygodnie). Kapecytabina okazała się co najmniej równoważna terapii iv. 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia bez choroby w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne: 0,92; 95% CI 0,80-1,06). W całej populacji poddanej randomizacji testy różnicy kapecytabiny w porównaniu do 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia wykazały, że ryzyko względne wynosi odpowiednio 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; p = 0,068) oraz 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; p = 0,060). Mediana czasu obserwacji w momencie analizy wynosiła 6,9 roku. W zaplanowanej wcześniej analizie wieloczynnikowej Cox wykazano przewagę kapecytabiny nad 5-FU/LV w bolusie. Następujące czynniki zostały prospektywnie wzięte pod uwagę w analizie statystycznej podczas włączania do tego modelu: wiek, czas od zabiegu operacyjnego do randomizacji, płeć, wyjściowy poziom CEA (ang. carcinoembryonic antigen), wyjściowy stan węzłów chłonnych i kraj. W populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów kapecytabina wykazała przewagę nad 5-FU/LV zarówno dla czasu wolnego od progresji choroby (HR: 0,849; 95% CI 0,739 – 0,976 p = 0,0212) jak i całkowitego czasu przeżycia (HR: 0,828; 95% CI 0,705 – 0,971 p = 0,0203).

Terapia skojarzona w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III u pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C według Dukesa'a) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną (XELOX) w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie NO16968). W tym badaniu 944 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej 3-tygodniowymi cyklami przez 24 tygodnie kapecytabiną (1000 mg/m² 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez produktu leczniczego) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia w 2-godzinnej infuzji dożylniej powtarzanej co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej bolusem 5-FU i leukoworyną. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego - DFS (ang. disease-free survival - przeżycie wolne od choroby) w populacji ITT wykazała, że schemat XELOX był istotnie lepszy niż 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0.0045). 3-letni wskaźnik DFS wyniósł 71% dla schematu XELOX w porównaniu do 67% dla 5-FU/LV. Analiza wyników drugorzędowego punktu końcowego – RFS (ang. recurrence-free survival - przeżycie wolne od nawrotu) wykazała podobne do powyższych rezultaty z HR =0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0.0024) dla schematu XELOX w porównaniu do 5-FU/LV. W grupie otrzymującej schemat XELOX wykazano trend w kierunku poprawy OS (ang. overall survival - całkowite przeżycie) z HR=0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0.1486), co oznacza 13% redukcję ryzyka zgonu. Pięcioletni wskaźnik OS wyniósł 78% dla schematu XELOX w porównaniu do 74% dla 5-FU/LV. Mediana czasu obserwacji, na podstawie której uzyskano powyższe dane dotyczące skuteczności, wyniosła 59 miesięcy dla OS i 57 miesięcy dla DFS. Odsetek pacjentów wyłączonych z badania z powodu występowania zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie, która otrzymywała schemat XELOX (21%) w porównaniu do grupy, która otrzymywała monoterapię 5-FU/LV (9%) w populacji ITT.

Leczenie kapecytabiną w monoterapii rozsialego raka jelita grubego

Dane pochodzące z 2 jednakowo zaplanowanych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych III fazy (SO14695; SO14796) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny jako leczenia pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniach tych 603 pacjentów było randomizowanych do leczenia kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1-tygodniowa przerwa, które prowadzono w cyklach 3-tygodniowych). 604 pacjentów było randomizowanych do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m² pc. leukoworyny dożylnie, a następnie bolus 425 mg/m² pc. 5-FU, w dniach od 1. do 5., co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych stwierdzony wśród wszystkich randomizowanych pacjentów (ocena badacza) wyniósł 25,7% (kapecytabina) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); < 0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 140 dni (kapecytabina)

w porównaniu do 144 dni (schemat Mayo). Mediana przeżycia wyniosła 392 dni (kapecytabina) w porównaniu do 391 dni (schemat Mayo). Obecnie nie są dostępne wyniki badań porównujących skuteczność kapecytabiny, stosowanej w monoterapii ze skojarzonymi schematami chemioterapii pierwszego rzutu w raku jelita grubego.

Leczenie skojarzone w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy (NO16966) potwierdzają słuszność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami. Badanie składało się z 2 części: wstępnego badania z 2 grupami, w którym 634 pacjentów randomizowano do 2 grup otrzymujących różne leczenie: XELOX lub FOLFOX-4, i następującego po nim badania według schematu 2x2, w którym 1401 pacjentów randomizowano do 4 grup otrzymujących różne leczenie: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bewacyzumab oraz FOLFOX-4 i bewacyzumab. Schematy leczenia patrz Tabela 7.

Tabela 7: Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC).

| | Leczenie | Dawka początkowa | Schemat terapeutyczny |
|---|-------------------------------|---|---|
| FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + Bewacyzumab | Oksaliplatyna | 85 mg/m ² iv. 2 godz. | Oksaliplatyna dnia 1., co 2 tygodnie |
| | Leukoworyna | 200 mg/m ² iv. 2 godz. | Leukoworyna dnia 1. i 2., co 2 tygodnie |
| | 5-Fluorouracyl | 400 mg/m ² iv. bolus, następnie 600 mg/m ² iv. 22 godz. | 5-fluorouracyl iv. bolus/infuzja, dnia 1. i 2., co 2 tygodnie |
| | Placebo lub bewacyzumab | 5 mg/kg iv. 30-90 minut. | Dzień 1, przed FOLFOX-4, co 2 tygodnie. |
| XELOX lub XELOX+ Bewacyzumab | Oksaliplatyna Kapecytabina | 130 mg/ iv. 2 godz. 1000 mg/m ² doustnie dwa razy na dobę. | Oksaliplatyna dnia 1., co 3 tygodnie. Kapecytabina doustnie 2 razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień przerwy w leczeniu). |
| | Placebo lub Bewacyzumab | 7,5 mg/kg iv. 30-90 minut. | Dzień 1., przed XELOX, co 3 tygodnie. |
| 5-Fluorouracyl: iv. bolus natychmiast po podaniu leukoworyny. | | | |

W ogólnym porównaniu wykazano, że efekt leczenia w ramionach zawierających XELOX był nie gorszy od efektu leczenia w ramionach zawierających FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (ang. intent-to-treat) (patrz tabela 8). Wyniki wskazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz tabela 8). Porównanie XELOX z bewacyzumabem vs. FOLFOX-4 z bewacyzumabem było pierwotnie zaplanowaną analizą badawczą. W tym porównaniu podgrup terapeutycznych, XELOX z bewacyzumabem był podobny do FOLFOX-4 z bewacyzumabem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (współczynnik ryzyka 1,01: 97,5% CI 0,84 - 1,22). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wynosiła 1,5 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnym 1 roku są również przedstawione w tabeli 8. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników ogólnej analizy PFS (ang. progression-free survival - czasu przeżycia bez progresji choroby) i OS: współczynnik ryzyka dla schematu XELOX vs. FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI 1,07 - 1,44. Chociaż analizy czułości wykazują, że różnice w schematach podawania chemioterapii oraz czasach pomiaru parametrów guza mają wpływ

na analizę PFS w populacji pacjentów w trakcie leczenia, pełnego wytłumaczenia tego wyniku nie znaleziono.

Tabela 8: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16966.

| ANALIZA PIERWOTNA | | | |
|---|---|---|-------------------|
| 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) | |
| Populacja | Mediana czasu do zdarzenia (dni) | HR (97,5% CI) | |
| Parametr: Czas przeżycia bez progresji choroby | | | |
| EPP | 241 | 259 | 1,05 (0,94; 1,18) |
| ITT | 244 | 259 | 1,04 (0,93; 1,16) |
| Parametr: Czas przeżycia całkowitego | | | |
| EPP | 577 | 549 | 0,97 (0,84; 1,14) |
| ITT | 581 | 553 | 0,96 (0,83; 1,12) |
| DODATKOWY 1 ROK OBSERWACJI | | | |
| Populacja | Mediana czasu do zdarzenia (dni) | HR (97,5% CI) | |
| Parametr: Czas przeżycia bez progresji choroby | | | |
| EPP | 242 | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ITT | 244 | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| Parametr: Czas przeżycia całkowitego | | | |
| EPP | 600 | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ITT | 602 | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

*EPP=populacja zakwalifikowana do badania; **ITT=populacja „intent-to-treat”.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy (CAIRO) potwierdzono zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1250 mg/m² 2 razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m² pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m² 2 razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1000 mg/m² 2 razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m² 2 razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne trwały 3 tygodnie. W pierwszym rzucie leczenia mediana czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI 5,1 - 6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95% CI 7,0 - 8,3 miesiąca; p=0,0002) w przypadku terapii schematem XELIRI. Jednak, było to związane ze zwiększeniem częstości występowania toksyczności żołądkowo-jelitowej i neutropenii w trakcie stosowania XELIRI w pierwszej linii leczenia (odpowiednio 26% i 11% dla XELIRI i kapecytabiny w pierwszej linii leczenia). Schemat XELIRI był porównywany ze schematem FOLFIRI (5-FU+ irynotekan) w trzech randomizowanych badaniach u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Schemat XELIRI polegał na stosowaniu kapecytabiny w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę od 1. do 14. dnia, 3 tygodniowego cyklu leczenia w połączeniu z irynotekaniem 250 mg/m² pc. w 1. dniu. W największym badaniu (BICC-C) pacjenci byli randomizowani do niezaślepionego leczenia FOLFIRI (n=144) lub 5-FU w bolusie (mIFL) (n=145) lub XELIRI (n=141) i dodatkowo randomizowani do zaślepionego leczenia celekoksybem lub placebo. Mediana PFS wynosiła 7,6 miesiąca dla FOLFIRI, 5,9 miesiąca dla mIFL (p=0,004) w porównaniu do FOLFIRI, i 5,8 miesiąca dla XELIRI (p=0,015). Mediana OS wynosiła 23,1 miesiąca dla FOLFIRI, 17,6 miesiąca dla mIFL (p=0,09) i 18,9 miesiąca dla XELIRI (p=0,27). Pacjenci leczeni XELIRI w porównaniu do pacjentów leczonych FOLFIRI mieli częściej objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej (biegunka) odpowiednio 48% i 14%.

W badaniu EORTC pacjenci byli randomizowani do leczenia niezaślepionego schematem FOLFIRI (n=41) lub XELIRI (n=44) i dodatkowo randomizowani do podwójnie zaślepionego leczenia celemeksybem lub placebo. Mediany PFS i przeżycia całkowitego (OS) były krótsze dla XELIRI w porównaniu do FOLFIRI (PFS 5,9 vs 9,6 miesiąca i OS 14,8 vs 19,9 miesiąca). W dodatku częstość występowania biegunki była wyższa w grupie leczonej schematem XELIRI (41%) niż FOLFIRI (5,1%).

W badaniu opublikowanym przez Skof i wsp. pacjenci byli randomizowani do leczenia FOLFIRI lub XELIRI. Częstość występowania odpowiedzi całkowitej wynosiła w grupie XELIRI 49% a w grupie FOLFIRI 48% (p=0,76). Po zakończeniu leczenia u 37% pacjentów leczonych XELIRI i u 26% leczonych FOLFIRI nie stwierdzono obecności choroby (p=0,56). Toksyczność obu schematów leczenia była podobna z wyjątkiem neutropenii, która była częściej raportowana u pacjentów leczonych schematem FOLFIRI.

Wyniki omówionych powyżej trzech badań były wykorzystane przez Montagnani i wsp. do przeprowadzenia całkowitej analizy porównawczej schematów FOLFIRI i XELIRI w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego w badaniach randomizowanych. Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby było związane ze schematem FOLFIRI (HR 0,76; 95% CI 0,62-0,95; p<0,01), wynik częściowo zależny od złej tolerancji użytych schematów XELIRI.

Dane z randomizowanego badania klinicznego (Souglakos i wsp. 2012) porównującego FOLFIRI + bewacyzumab z XELIRI + bewacyzumab nie wykazały istotnych statystycznie różnic między tymi schematami w ocenie PFS lub OS. Pacjenci byli randomizowani do leczenia FOLFIRI + bewacyzumabu (ramię A, n=167) lub XELIRI + bewacyzumab (ramię B, n=166). W ramieniu B w schemacie XELIRI kapecytabinę stosowano w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni + irynotekan 250 mg/m² pc. w 1. dniu. Odpowiednio dla FOLFIRI+ bewacyzumab i XELIRI + bewacyzumab mediana PFS wynosiła 10,0 i 8,9 miesiąca; p=0,64, OS 25,7 i 27,5 miesiąca; p=0,55 a częstość odpowiedzi 45,5 i 39,8%, p=0,32. Pacjenci leczeni schematem XELIRI + bewacyzumab istotnie statystycznie częściej niż pacjenci leczeni FOLFIRI + bewacyzumab zgłaszali biegunkę, gorączkę neutropeniczną i objawy zespołu ręka-stopa oraz narastające opóźnienie w leczeniu, zmniejszenie dawek i przerwanie leczenia.

Dane z analizy wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 120 pacjentów było randomizowanych do leczenia zmodyfikowanym schematem XELIRI: kapecytabina (800 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z 7 dniową przerwą w leczeniu), irynotekan (200 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie); 127 pacjentów było randomizowanych do leczenia kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z 7 dniową przerwą w leczeniu), oksaliplatyną (130 mg/m² pc. w 2-godzinym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie) oraz bewacyzumabem (7,5 mg/kg mc. w 30-90 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie). Odpowiedzi na leczenie przy średnim okresie obserwacji populacji badanej wynoszącym 26,2 miesiące są podane poniżej.

Tabela 9: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności badania AIO KRK.

| | <i>XELOX + bewacyzumab</i> (ITT: N=127) | <i>Zmodyfikowany XELIRI + bewacyzumab</i> (ITT: N= 120) | <i>współczynnik ryzyka (95% CI)</i> <i>Współczynnik p</i> |
|--|--|--|--|
| Czas wolny od progresji choroby po 6 miesiącach | | | |
| ITT | 76% | 84% | - |
| 95% CI | 69 - 84% | 77 - 90% | |
| Mediana czasu wolnego od progresji | | | |
| ITT | 10,4 miesiąca | 12,1 miesiąca | 0,93 |
| 95% CI | 9,0 – 12,0 | 10,8 – 13,2 | 0,82 – 1,07 p=0,30 |

| | <i>XELOX + bewacyzumab</i> (ITT: N=127) | <i>Zmodyfikowany XELIRI + bewacyzumab</i> (ITT: N= 120) | <i>współczynnik ryzyka (95% CI)</i> <i>Współczynnik p</i> |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Mediana przeżycia całkowitego | | | |
| ITT | 24,4 miesiąca | 25,5 miesiąca | 0,90 |
| 95% CI | 19,3 – 30,7 | 21,0 – 31,0 | 0,68 – 1,19 <i>p=0,45</i> |

Leczenie skojarzone w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16967) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego i (lub) odbytnicy z przerzutami, leczonych wcześniej irynotekaniem w skojarzeniu z fluoropirymidynami jako terapią pierwszego rzutu, przydzielono losowo do leczenia schematem XELOX lub FOLFOX-4. Dawkowanie w schematach XELOX i FOLFOX-4 (bez placebo i bewacyzumabu) przedstawiono w tabeli 7. Wykazano, że XELOX nie jest gorszy od FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby, w populacji zgodnej z protokołem badania oraz ITT (intent-to-treat) (patrz tabela 10). Wyniki pokazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz tabela 10). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wynosiła 2,1 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnych 6 miesiącach są również przedstawione w tabeli 10.

Tabela 10: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16967.

| ANALIZA PIERWOTNA | | | |
|---|---|---|--------------------|
| XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313) | | FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314) | |
| Populacja | Mediana czasu do zdarzenia (dni) | | HR (95% CI) |
| Parametr: Czas przeżycia bez progresji choroby | | | |
| PPP | 154 | 168 | 1,03 (0,87; 1,24) |
| ITT | 144 | 146 | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parametr: Czas przeżycia całkowitego | | | |
| PPP | 388 | 401 | 1,07 (0,88; 1,31) |
| ITT | 363 | 382 | 1,03 (0,87; 1,23) |
| DODATKOWE 6 MIESIĘCY OBSERWACJI | | | |
| Populacja | Mediana czasu do zdarzenia (dni) | | HR (95% CI) |
| Parametr: Czas przeżycia bez progresji choroby | | | |
| PPP | 154 | 166 | 1,04 (0,87; 1,24) |
| ITT | 143 | 146 | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parametr: Czas przeżycia całkowitego | | | |
| PPP | 393 | 402 | 1,05 (0,88; 1,27) |
| ITT | 363 | 382 | 1,02 (0,86; 1,21) |

*PPP= populacja spełniającej kryteria protokołu badania; **ITT= populacja „intent-to-treat”

Zaawansowany rak żołądka:

Dane pochodzące z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1000 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 7 dni przerwy) i cisplatyną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinna infuzja co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów zrandomizowano do leczenia 5-FU (800 mg/ m² pc. dziennie, w infuzji ciągłej w dniach od 1. do 5., co 3 tygodnie) i cisplatyną (80 mg/ m² pc. jako 2-godzinna infuzja pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną okazała się nie gorsza od terapii 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne 0,81; 95% CI 0,63 – 1,04). Mediana

czasu przeżycia bez progresji wynosiła 5,6 mies. (kapecytabina + cisplatyna) vs. 5,0 mies. (5-FU + cisplatyna). Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio) czasu przeżycia (czas przeżycia całkowitego) był zbliżony do współczynnika ryzyka czasu przeżycia bez progresji choroby (HR 0,85; 95% CI 0,64 – 1,13). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 mies. (kapecytabina + cisplatyna) vs. 9,3 mies. (5-FU + cisplatyna).

Dane pochodzące z randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania III fazy, porównującego kapecytabinę z 5-FU oraz oksaliplatinę z cisplatiną w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (REAL-2). W badaniu tym 1002 pacjentów zostało zrandomizowanych według schematu 2x2 do jednego z następujących 4 ramion:

- ECF: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m² pierwszego dnia w 2-godzinnej infuzji powtarzanej co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² codziennie w ciągłej infuzji przez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m² pierwszego dnia w 2-godzinnej infuzji powtarzanej co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/ m² pc. 2 razy na dobę bez przerwy).
- EOF: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatina (130 mg/m² pierwszego dnia w 2-godzinnej infuzji powtarzanej co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² codziennie w ciągłej infuzji przez dostęp centralny).
- EOX: epirubicyna (50 mg/ m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatina (130 mg/ m² pierwszego dnia w 2-godzinnej infuzji powtarzanej co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m² pc. 2 razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza dotycząca skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania wykazała, że biorąc pod uwagę parametr przeżycia całkowitego, kapecytabina nie jest gorsza od 5-FU (hazard ratio 0,86; 95% CI: 0,8 - 0,99), oraz że oksaliplatina nie jest gorsza od cisplatyny (hazard ratio 0,92; 95% CI: 0,80 - 1,1) w badanych schematach. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,9 mies. w przypadku schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 mies. w przypadku schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 mies. w przypadku schematów zawierających cisplatinę oraz 10,4 mies. w przypadku schematów zawierających oksaliplatinę.

Kapecytabina była również stosowana w skojarzeniu z oksaliplatiną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Badania z zastosowaniem kapecytabiny w monoterapii wykazały jej aktywność w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy i zaawansowany rak żołądka; metaanaliza:

Metaanaliza 6 badań klinicznych (badania SO1469, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) potwierdza zasadność zastępowania 5-FU w monoterapii i leczeniu skojarzonym raka żołądkowo-jelitowego przez kapecytabinę. Analiza zbiorcza obejmowała informacje o 3097 pacjentach leczonych schematami zawierającymi kapecytabinę oraz 3074 pacjentach leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 703 dni (95% CI: 671; 745) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi kapecytabinę oraz 683 dni (95% CI: 646; 715) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Współczynnik ryzyka (hazard ratio) dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489) potwierdzając, że schematy zawierające kapecytabinę są skuteczniejsze niż schematy zawierające 5-FU.

Rak piersi:

Leczenie skojarzone kapecytabiną i docetakselem w miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym raku piersi

Dane z jednego, wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia

cytotoksycznego, w tym z zastosowaniem antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentek włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 7 dni przerwy) i docetakselem (75 mg/ m² pc. jako 1-godzinna infuzja co 3 tygodnie). 256 pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/ m² pc. w postaci 1 godzinnej infuzji raz na 3 tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie kapecytabiną + docetaksel (p=0,0126). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych w całej randomizowanej populacji (ocena badaczy) wyniósł 41,6% (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 29,7% (docetaksel w monoterapii); p=0,0058. Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie kapecytabina + docetaksel (p< 0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 186 dni (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 128 dni (docetaksel w monoterapii).

Leczenie kapecytabiną w monoterapii po niepowodzeniu stosowania taksanów, po chemioterapii zawierającej antracykliny i u pacjentów, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane
Dane pochodzące z 2 wielośrodkowych badań klinicznych II fazy uzasadniają stosowanie kapecytabiny w monoterapii u pacjentek po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami leczenia zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie leczono 236 pacjentek z zastosowaniem kapecytabiny (1250 mg/ m² pc., 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy). Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (ocena badacza) wyniósł 20% (pierwsze badanie kliniczne) i 25% (drugie badanie kliniczne). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła odpowiednio 93 i 98 dni. Mediana przeżyć wyniosła odpowiednio 384 i 373 dni.

Wszystkie wskazania:

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że pacjenci, którzy doświadczyli zespołu ręka-stopa, mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego niż pacjenci, u których ten zespół nie wystąpił: mediana czasu przeżycia całkowitego 1100 dni (95% CI 1007; 1200) vs 691 dni (95% CI 638; 754) przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka kapecytabiny była badana w zakresie dawek 502-3514 mg/m² pc./dobę. Stężenia kapecytabiny, 5'-deoksy-5-fluorocytydyny (5'-DFCR) i 5'-deoksy-5-fluorourydyny (5'-DFUR) oznaczane w dniach 1. i 14. były podobne. Wartości AUC dla 5-FU były o 30-35% większe w 14. dniu. Z powodu nieliniowej zależności farmakokinetycznej dla czynnego metabolitu, redukcja dawki kapecytabiny zmniejsza ekspozycję na 5-FU bardziej, niż wynikałoby to z proporcji dawki.

Wchłanianie:

Kapecytabina, po podaniu doustnym, wchłania się szybko i w dużym stopniu, następnie jest przekształcana w metabolity 5'-DFCR i 5'-DFUR. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów: 5'-DFUR i 5-FU. W 14. dniu podawania po posiłku w dawce 1250 mg/m² pc. najwyższe stężenia w surowicy (C_{max} w µg/ml) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiły odpowiednio: 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 i 5,46. Czas osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu (T_{max} w godzinach) wynosił odpowiednio: 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 i 3,34. Wartości AUC_{0-∞} w µg•godz./ml wynosiły: 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 i 36,3.

Dystrybucja:

Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza wykazały, że kapecytabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU wiążą się z białkiem, głównie albuminą, odpowiednio w 54%, 10%, 62% i 10%.

Metabolizm:

Kapecytabina jest początkowo metabolizowana w wątrobie przez esterazę karboksylową do 5'-DFCR, która następnie ulega przemianie w 5'-DFUR pod wpływem dezaminazy cytydyny, występującej głównie w wątrobie i w tkankach nowotworowych. Dalsza aktywacja katalityczna 5'-DFUR następuje pod wpływem fosforylasy tymidynowej (ThyPase). Enzymy biorące udział w aktywacji katalitycznej obecne są w tkankach guza, jak również w tkankach zdrowych, aczkolwiek zwykle w niższym stężeniu. Ta sekwencyjna, enzymatyczna biotransformacja kapecytabiny do 5-FU prowadzi do wyższego stężenia produktu leczniczego w tkankach guza. W przypadku guzów jelita grubego i odbytnicy powstawanie 5-FU w większości ma miejsce w komórkach zrębu guza. Stosunek tkankowego stężenia 5-FU w obrębie guzów jelita grubego i odbytnicy w porównaniu do otaczających tkanek po doustnym podaniu produktu leczniczego wynosił 3,2 (w zakresie od 0,9 do 8,0). Stosunek stężenia 5-FU w guzie do stężenia w surowicy wynosił 21,4 (w zakresie od 3,9 do 59,9; n=8), podczas gdy stosunek stężenia w tkankach zdrowych do stężenia w surowicy wynosił 8,9 (w zakresie 3,0 do 25,8; n=8). Aktywność fosforylasy tymidynowej okazała się być 4-krotnie wyższa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego i odbytnicy w stosunku do otaczających tkanek prawidłowych. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazują na komórki zrębu guza, jako główną lokalizację fosforylasy tymidynowej.

5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę dihydropirymidyny (ang. DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (ang. FUH₂). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień piramidynowy co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopropionowego (ang. FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (ang. FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

Wydalenie:

Okres półtrwania eliminacji ($t_{1/2}$ w godzinach) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosi odpowiednio: 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 i 3,23. Kapecytabina i jej metabolity wydalone są głównie w moczu; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalenie ze stolcem jest minimalne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki produktu leczniczego wydalone jest w moczu w postaci niezmienionej.

Leczenie skojarzone:

Badania I fazy oceniające wpływ kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu i *vice versa* wykazały brak wpływu kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu (C_{max} i AUC) i brak wpływu docetakselu lub paklitakselu na farmakokinetykę 5'-DFUR.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach:

Przeprowadzono populacyjne badania farmakokinetyczne 505 pacjentów leczonych kapecytabiną z powodu raka jelita grubego i odbytnicy w dawce 1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów klinicznych jak: płeć, obecność przerzutów w wątrobie lub ich brak w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg skali Karnofsky'ego; oraz stężenia: bilirubiny, albumin i aktywności AspAT i AlAT.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów: Zgodnie z wynikami badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Brak jest danych farmakokinetycznych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek, nie stwierdzono wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny ma wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (35% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej) i na FBAL (114% wzrost AUC, gdy

klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należącej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

Pacjenci w wieku podeszłym: Na podstawie wyników populacyjnych badań farmakokinetycznych obejmujących pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27. do 86. roku życia) oraz z uwzględnieniem 234 (46%) pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, nie stwierdzono wpływu wieku pacjentów na farmakokinetykę 5'-DFUR i 5-FU. Zaobserwowano wzrost AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% wzrost wieku powodował 15% wzrost AUC dla FBAL). Wzrost ten jest prawdopodobnie spowodowany zmianami czynności nerek.

Czynniki etniczne: Po podaniu doustnym kapecytabiny w dawce 825 mg/m² pc. podawanej 2 razy na dobę przez 14 dni, pacjenci pochodzenia japońskiego (n=18) mieli około 36% mniejsze C_{max} i 24% mniejsze AUC dla kapecytabiny niż pacjenci rasy kaukaskiej (n=22). Pacjenci japońscy mieli również około 25% mniejsze C_{max} i 34% mniejsze AUC dla FBAL niż pacjenci rasy kaukaskiej. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane. Nie stwierdzono znaczących różnic w przypadku ekspozycji na inne metabolity (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych, codzienne doustne podawanie kapecytabiny małpom *Cynomolgus* i myszom powodowało objawy toksyczne ze strony układu pokarmowego, limfatycznego i krwiotwórczego, typowe dla fluoropirymidyn. Objawy te były odwracalne. Po podaniu kapecytabiny obserwowano objawy toksyczności ze strony skóry, charakteryzujące się zmianami zwyrodnieniowymi i zanikowymi. Kapecytabina pozbawiona była działań toksycznych na wątrobę i OUN. Toksyczność wobec układu sercowo-naczyniowego (np. wydłużenie odcinka PR i QT) obserwowano u małp *Cynomolgus* po podaniu dożylnym (100 mg/kg mc.), ale nie po wielokrotnym podawaniu doustnym (1379 mg/m² pc./dobę).

W dwuletnich badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego kapecytabiny.

Podczas standardowych badań nad wpływem produktu leczniczego na płodność, u samic myszy otrzymujących kapecytabinę, obserwowano zaburzenie płodności; efekt ten ustępował jednak po okresie przerwy w stosowaniu produktu leczniczego. Dodatkowo, podczas badań 13-tygodniowych stwierdzono atrofię i zmiany zanikowe organów płciowych u samców myszy; które jednak ustępowały po okresie przerwy w stosowaniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.6).

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności u myszy stwierdzano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania resorpcji płodów i działania teratogennego. W przypadku podawania wysokich dawek, u małp występowały poronienia i śmierć płodów, ale nie obserwowano działania teratogennego.

Nie stwierdzono mutagennego działania kapecytabiny w badaniach *in vitro* wobec bakterii (test Ames) lub komórek ssaków (test mutacji genu chomika chińskiego V79/HPRT). Jednak, podobnie do innych analogów nukleozydowych (np. 5-FU), kapecytabina była klastogenna (powodowała przerwanie chromosomów) w badaniach na ludzkich limfocytach (*in vitro*): obserwowano także dodatni trend w wynikach testu mikrojądrowego na szpiku kostnym myszy (*in vivo*).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Hypromeloza

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 15 Cp

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 6000

Tlenek żelaza czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium.

Zawartość opakowania:

Jeden blister po dziesięć tabletek, (z/bez perforacji w kształcie krzyża), składający się z białej nieprzezroczystej folii PCV/PVDC (0,25 mm) oraz blistra z miękkiej folii aluminiowej (0,025 mm).

Capecitabine Fresenius Kabi, 150 mg:
opakowanie zawiera 60 (6x10) tabletek powlekanych.

Capecitabine Fresenius Kabi, 500 mg:
opakowanie zawiera 120 (12x10) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

150 mg – 20992, 500 mg - 20993

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 21.02.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**