

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Capecitalox, 150 mg, tabletki powlekane.

Capecitalox, 500 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny.

Jedna tabletki powlekana zawiera 500 mg kapecytabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

150 mg tabletki

Jasnobrzoskwiniowe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „150” na jednej stronie.

Przybliżone wymiary to 11,4 mm × 5,9 mm.

500 mg tabletki

Brzoskwiniowe tabletki powlekane w kształcie podłużnych kapsułek z wytłoczonym napisem „500” na jednej stronie. Przybliżone wymiary to 17,1 mm × 8,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Capecitalox jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania (stopniu C wg klasyfikacji Dukesa) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Capecitalox jest wskazany w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Capecitalox jest wskazany jako leczenie pierwszego wyboru u chorych z zaawansowanym rakiem żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt Capecitalox w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.

Produkt Capecitalox jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Capecitalox powinien być przepisywany wyłącznie przez odpowiednio wykwalifikowanych lekarzy, doświadczonych w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów toksyczności, nietolerowanych przez pacjenta. Standardowe i zmniejszone dawki produktu leczniczego Capecitalox wyliczone na podstawie powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m² oraz 1000 mg/m² zamieszczono odpowiednio w tabelach 1 i 2.

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 chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. 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., przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy (patrz punkt 5.1). W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem, zalecana dawka początkowa wynosi 800 mg/m² p.c., przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni, z następującą po tym 7-dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² w pierwszym dniu. Dołączenie bewacyzumabu do schematu leczenia skojarzonego nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatiną przed podaniem cisplatinę należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatinę. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatiną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatinę, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.

Rak piersi

W przypadku kojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni, a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w jednogodzinnym wlewie dożylnym, powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

Obliczenia dawki kapecytabiny

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

Dawka 1250 mg/m ² (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1250 mg/m ²	Liczba tabletek à 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/m ² (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1000 mg/m ²	Liczba tabletek à 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 być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawki raz zmniejszonej nie należy zwiększać w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku objawów toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, mają małe prawdopodobieństwo stania się ciężkimi lub zagrażającymi życiu, np. łysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane w tej samej dawce bez jej zmniejszania, czy też opóźniania podania leku. Pacjentów przyjmujących

kapecytabinę należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie wystąpienia objawów toksyczności o umiarkowanym lub dużym stopniu nasilenia. 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 trakcie cyklu leczenia	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu lub podania (% dawki początkowej)
• <i>Stopień 1</i>	Dawkowanie bez zmian	Dawkowanie bez zmian
• <i>Stopień 2</i>		
Pierwsze wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego zmniejszenia do stopnia 0-1	100%
Drugie wystąpienie objawu		75%
Trzecie wystąpienie objawu		50%
Czwarte wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	Nie dotyczy
• <i>Stopień 3</i>		
Pierwsze wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego zmniejszenia do stopnia 0-1	75%
Drugie wystąpienie objawu		50%
Trzecie wystąpienie objawu		Nie dotyczy
• <i>Stopień 4</i>		
Pierwsze wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe <i>lub</i> jeśli lekarz uzna kontynuację leczenia za będącą w najlepszym interesie chorego należy przerwać leczenie do zmniejszenia objawu do stopnia 0-1	50%
Drugie wystąpienie objawu	Odstawić lek 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

Pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą trombocytów $<100 \times 10^9/l$ nie należy leczyć 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 należy przerwać.

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

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki stosowanych jednocześnie produktów leczniczych.

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

W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, nie są spowodowane stosowaniem kapecytabiny (np. neurotoksyczność, ototoksyczność), leczenie kapecytabiną powinno być kontynuowane, a dawka produktu leczniczego

stosowanego w skojarzeniu powinna zostać zmieniona zgodnie treścią druków informacyjnych tego produktu.

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

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji chorych.

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

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy dokonywać zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki stosowanego(ych) w skojarzeniu produktu(ów) leczniczego(ych).

Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek:

Kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością 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 umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z ogólną populacją. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest zmniejszenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m². U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania, nie ma potrzeby zmniejszania dawki produktu leczniczego dla dawki początkowej 1000 mg/m². U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest konieczna modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją 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 zmniejszania dawki początkowej u pacjentów w wieku podeszłym. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z produktem leczniczym o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku ≥ 60 lat, niż u pacjentów młodszych.

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

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

Dzieci i młodzież:

Nie stosowano kapecytabiny u dzieci w takim wskazaniu jak rak okrężnicy, rak jelita grubego, rak żołądka i rak piersi.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki produktu Capecitalox należy połykać popijając wodą w ciągu 30 minut po posiłku

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na fluorouracyl.
- Wystąpienie w przeszłości ciężkich i niespodziewanych działań niepożądanych po zastosowaniu pochodnych fluoropirymidyny.
- Stwierdzony całkowity niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD)(patrz punkt 4.4).
- Okres ciąży i karmienia piersią.
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia.
- Ciężką niewydolność wątroby.
- Ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną (patrz punkt 4.5).
- Jeśli u pacjenta występują przeciwwskazania do stosowania któregośkolwiek ze produktów leczniczych schematu leczenia skojarzonego, wówczas tego produktu leczniczego nie należy stosować.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy toksyczności ograniczające wielkość dawki

Objawy toksyczności ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwa). Większość działań niepożądanych jest przemijająca i nie jest konieczne stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być zmniejszone.

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 /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 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 postępować w szybkim tempie. Odwodnienie może powodować ostrą niewydolność nerek, zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub gdy kapecytabina podawana jest jednocześnie 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 powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane. Nie należy wznawiać leczenia kapecytabiną, 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

Zespół dłoniowo-podeszwowy (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy). Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia lub 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 życiowych czynności. Trwały lub ciężki zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 2 może prowadzić do utraty linii papilarnych, która może mieć wpływ na identyfikację pacjenta. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3. podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3, następane dawki leku powinny być zmniejszone. W przypadku leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatiną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnemu zapobieganiu zespołowi dłoniowo-podeszwowemu ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny. Istnieją dowody na skuteczność deks pantenolu 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 rzadko przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą niedokrwienną 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 wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmia, chorobą niedokrwienną serca (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 lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny

W badaniu klinicznym interakcji lekowych z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania izoenzymu 2C9 cytochromu P450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie kapecytabiną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby, leczenie kapecytabiną chorych z łagodną do średnio nasilonej niewydolnością 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 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN. Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie

bilirubiny zmniejszy się ≤ 3 x GGN lub, gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszą się $\leq 2,5$ x GGN.

Zaburzenia czynności nerek

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

Niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD)

Rzadko, niespodziewane objawy ciężkiej toksyczności (np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, neutropenia, neurotoksyczności) po zastosowaniu 5-fluorouracylu były związane z niedoborem aktywności dehydrogenazy dihydropirymidynowej.

Pacjenci z niską lub zmniejszoną aktywnością DPD, enzymu biorącego udział w dehydrogenazie fluoracylu są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych działań niepożądanych wywołanych przez fluorouracyl. Pomimo, iż niedobór DPD nie może być dokładnie określony, wiadomo, że u pacjentów z pewnymi homozygotycznymi lub heterozygotycznymi mutacjami w genie DPYD powodującymi całkowity lub niemal całkowity brak aktywności enzymatycznej DPD (jak wynika z badań laboratoryjnych) nie powinni być leczeni kapecytabiną, gdyż ryzyko zagrożenia życia lub zatrucia śmiertelnego jest najwyższe (patrz punkt 4.3). Stosowanie żadnej z dawek nie jest bezpieczne u pacjentów z brakiem aktywności enzymu DPD.

U pacjentów z częściowym niedoborem DPD (tak jak w przypadku heterozygotycznych mutacji w genie DPYD) oraz u tych, u których korzyści ze stosowania kapecytabiny przewyższają ryzyko stosowanie kapecytabiny musi być kontrolowane ze szczególną ostrożnością oraz monitorowane pod kątem toksyczności podawanej dawki. Nie ma wystarczających danych, aby zalecić pacjentowi z częściową aktywnością DPD odpowiednią dawkę leku.

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. 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

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku występowania powikłań okulistycznych, takich jak zapalenie i zaburzenia rogówki, szczególnie jeśli w wywiadzie stwierdzono wcześniejsze schorzenia oczu. Należy zastosować odpowiednie leczenie chorób oczu.

Ciężkie reakcje skórne

Kapecytabina może wywołać ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka. Należy całkowicie przerwać leczenie produktem leczniczym Capecitalox u pacjentów, u których wystąpiła ciężka reakcja skórna podczas leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami było przeprowadzane tylko z udziałem dorosłych.

Interakcje z innymi lekami:

Substraty cytochromu P-450 2C9

Poza badaniami z warfaryną nie przeprowadzono żadnych innych badań dotyczących interakcji lekowych pomiędzy kapecytabiną i innymi substratami dla CYP2C9. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kapecytabiny z substratami 2C9 (np. fenytoiną). Patrz także interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny i punkt 4.4.

Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

Opisano zaburzenia krzepnięcia i(lub) krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną jednocześnie przyjmujących leki i przeciwzakrzepowe i pochodne kumaryny takie jak warfaryna i fenoprokumon. Występowały one w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną, jak również 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. Pacjenci leczeni kapecytabiną przyjmujący jednocześnie leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, powinni mieć regularnie kontrolowane parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikowane dawki leków przeciwzakrzepowych.

Fenytoina

W pojedynczych przypadkach stwierdzono zwiększone stężenie fenytoiny w osoczu powodujące objawy zatrucia fenytoiną u chorych leczonych jednocześnie kapecytabiną i fenytoiną. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i kapecytabiną wymagane jest regularne monitorowanie stężenia fenytoiny w surowicy.

Kwas folinowy / kwas foliowy

Wyniki badania, dotyczącego jednoczesnego podawania 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 przerwami” wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, podczas gdy tylko 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy jest ona podawana jednocześnie z kwasem folinowym (30 mg doustnie dwa razy na dobę). Zwiększona toksyczność może być istotna podczas przełączania ze stosowania schematu 5-FU/LV na kapecytabinę. Może to również być istotne przy suplementacji kwasem foliowym stosowanym w niedoborze kwasu foliowego ze względu na podobieństwa kwasu folinowego i kwasu foliowego.

Sorywudyna i pochodne

Opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez sorywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon. Dlatego też kapecytabiny nie można 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.

Leki zobojętniające

Badano wpływ leków zobojętniających zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielkie zwiększenie 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. Należy unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z kapecytabiną.

Interferon alfa

Maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny podawanej jednocześnie 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 kapecytabina stosowana była w monoterapii.

Radioterapia

Maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny w monoterapii podawanej według schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m² na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy

wynosi ona 2000 mg/m² na dobę, gdy lek stosuje się sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie sześciotygodniowego kursu 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 metabolitów 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 leku zebrano w oparciu o ten sposób podawania zaleca się podawanie kapecytabiny bezpośrednio po posiłku. Jednoczesne spożywanie posiłku zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym /antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobietom w okresie rozrodczym należy zalecać zapobieganie ciąży w trakcie leczenia kapecytabiną. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o zagrożeniu dla płodu. W trakcie leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie prowadzono badań nad stosowaniem kapecytabiny u kobiet w ciąży; jednakże należy przyjąć, że kapecytabina podawana u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach kapecytabina powodowała wady rozwojowe i powodujące zgon uszkodzenia zarodka. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym. Kapecytabina jest przeciwwskazana w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy kapecytabina przenika do mleka ludzkiego. U myszy w okresie laktacji stwierdzono znaczące ilości kapecytabiny i jej metabolitów w mleku. Zaleca się przerwanie karmienia w okresie leczenia kapecytabiną.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kapecytabiny na płodność. Badania rejestracyjne leczniczego 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. Może powodować zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny utworzono 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 (ADR) związanych z leczeniem należały objawy ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa), uczucie zmęczenia, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxycytność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej zaburzoną czynnością nerek oraz zakrzepica i (lub) zatorowość.

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 leku 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 $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku 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 trzech dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów (badania M66001, SO14695 oraz SO14796). Każde działanie niepożądane leku zostało zakwalifikowane do odpowiedniej grupy w zależności od całkowitej częstości występowania w analizie łącznej danych.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Niezbyt często Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie	Rzadko / Bardzo rzadko (Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		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 błony śluzowej żołądka i jelit, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień okołowirzchołkowy zęba	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			tłuszczak	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Niezbyt często Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie	Rzadko / Bardzo rzadko (Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR i (lub) wydłużony czas protrombinowy	
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łąknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia,	
Zaburzenia psychiczne	-	bezsennność, depresja	stan splątania, napady paniki, obniżenie nastroju, zmniejszenie popędu płciowego	
Zaburzenia układu nerwowego	-	bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, zaburzenia pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa	toksyczna leukoencefalopatia (bardzo rzadko)
Zaburzenia oka	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie	zwężenie przewodu łzowego (rzadko), zaburzenia rogówki (rzadko), zapalenie rogówki (rzadko), przerwanie ciągłości rogówki (rzadko)
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	zawroty głowy, ból ucha	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Niezbyt często Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie	Rzadko / Bardzo rzadko (Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu)
<i>Zaburzenia serca</i>			niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca	migotanie komór (rzadko), wydłużenie odstępu QT (rzadko), zaburzenia rytmu typu Torsade de pointes (rzadko), bradykardia (rzadko), skurcz naczyń (rzadko)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>		zakrzepowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punkcikowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wydzielina 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,	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	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		hiperbilirubinemia, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	żółtaczką	niewydolność wątroby (rzadko), cholestatyczne zapalenie wątroby (rzadko)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Niezbyt często Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie	Rzadko / Bardzo rzadko (Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej**	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	pęcherz, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku (<i>ang. Radiation</i>)	toczeń skórny rumieniowaty układowy (rzadko), ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka (bardzo rzadko)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów	obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa,	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	-	krwawienia z narządu rodnego	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie osłabienie	gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała	

** W oparciu o doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu może wystąpić trwały lub ciężki zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, co może prowadzić do utraty linii papilarnych (patrz punkt 4.4)

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 częste lub częste), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały **dodatkowo do** objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały **w grupie większej częstości** niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii (patrz tabela 4). Niezbyt częste 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 literaturze 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 leku, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną **dodatkowo** w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do **grupy większej częstości** ich występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną.

Klasyfikacja według układów i nadzadów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Rzadko / Bardzo rzadko (Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	.	pólpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, ⁺ zakażenie, opryszczka wargowa	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	⁺ neutropenia, ⁺ leukopenia, ⁺ niedokrwistość.	depresja szpiku kostnego, ⁺ gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego	.	Nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia	
Zaburzenia psychiczne	.	zaburzenia snu, niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia	neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica	
Zaburzenia oka	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika	.	szумы uszne, niedosłuch	
Zaburzenia serca	.	migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca	
Zaburzenia naczyniowe	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, ⁺ zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żył	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia	

Klasyfikacja według układów i nadzadów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Rzadko / Bardzo rzadko (Obserwacje po wprowadzeniu do obrotu)
<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- przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	zaburzenia czynności wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łysienie, zaburzenia dotyczące paznokci	nadmierne pocenie, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	ból zuchwy, skurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	krwimocz, białkomocz, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu	Ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia (rzadko)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku</i>	gorączka, osłabienie, ⁺ senność, zaburzenia tolerancji temperatury	zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, ⁺ gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu podania wlewu,	
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	stłuczenia	

⁺ Dla każdego terminu częstości 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.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dłoniowo-podeszwy (patrz punkt 4.4)

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m² dwa 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 tego działania niepożądanego 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 dwa razy na dobę

w dniach od 1. do 14 co 3 tygodnie w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem kapecytabiny częstość występowania tego działania niepożądanego 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 HFS (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 HFS: 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 sercowy 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 grupy pacjentów

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 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 HFS 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 HFS i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2)

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z niewydolnością 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 niewydolności nerek (n=268) w porównaniu z odpowiednio 41% w łagodnej niewydolności nerek (n=257) i 54% w umiarkowanej niewydolności nerek (n=59)] (patrz punkt 5.2). Wśród pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek częściej zachodziła konieczność zmniejszenia dawki (44%) w porównaniu do 33% i 32% odpowiednio u pacjentów bez niewydolności nerek lub z łagodną niewydolnością nerek, a ponadto w tej grupie obserwowano zwiększony odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerwania w czasie pierwszych dwóch cykli) w porównaniu do 5% i 8%, odpowiednio u chorych bez niewydolności nerek lub z lekką niewydolnością nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych 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:

Departament 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: antymetabolity, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC06

Mechanizm działania

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności fluoropirymidyny karbaminianem, 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), jest obecna w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w mniejszym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne 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 tymidylowy, 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Rak okrężnicy oraz rak jelita grubego i odbytnicy

Leczenie uzupełniające kapecytabiną w monoterapii u chorych na raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa) potwierdza zasadność stosowania kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej kapecytabiną (1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku, przy czym lek podano w cyklach trzytygodniowych 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, 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 wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III u chorych na raka okrężnicy w stadium III (stadium C według Dukesa) 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 dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia w 2-godzinym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej bolusem 5-FU i leukoworyną. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - DFS 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 wynosił 71% dla schematu XELOX w porównaniu do 67% dla 5-FU/LV. Analiza wyników drugorzędowego punktu końcowego – RFS 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 z HR=0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0.1486), co oznacza 13% redukcję ryzyka zgonu. Pięcioletni wskaźnik OS wynosił 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 rozlanego raka jelita grubego

Dane pochodzące z dwóch jednakowo zaplanowanych, wielośrodkowych, 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 przedzielono w sposób randomizowany 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 przedzielono w sposób randomizowany 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 chorych (ocena badacza) wyniósł 25,7% (kapecytabina) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); p<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 jako leczenie pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy (NO16966) potwierdzają słusność 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 dwóch części: wstępnego badania z dwiema grupami, w którym 634 pacjentów randomizowano do dwóch grup otrzymujących różne leczenie: XELOX lub FOLFOX-4, i następującego po nim badania według schematu 2x2, w którym 1401 pacjentów randomizowano do czterech grup otrzymujących różne leczenie: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bewacyzumab oraz FOLFOX-4 i bewacyzumab. Tabela 6 zestawia schematy leczenia.

Tabela 6: Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC)

	Leczenie	Dawka początkowa	Schemat dawkowania
FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + Bewacyzumab	Oksaliplatyna Leukoworyna 5-Fluorouracyl	85 mg/m ² iv. 2 h 200 mg/m ² iv. 2 h 400 mg/m ² iv. bolus, następnie 600 mg/ m ² iv. 22 h	Oksaliplatyna w 1. dni, co 2 tygodnie Leukoworyna w 1. i 2. dniu co 2 tygodnie 5-fluorouracyl iv. Bolus, następnie wlew, 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/m ² iv. 2 h 1000 mg/m ² doustnie dwa razy na dobę	Oksaliplatyna w 1. dniu co 3 tygodnie Kapecytabina doustnie dwa 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. szybki wlew (bolus) natychmiast po podaniu leukoworyny			

W ogólnym porównaniu wykazano, że skutki leczenia w grupach osób przyjmujących XELOX był nie gorszy od skutków leczenia w grupach przyjmujących FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 7). Wyniki wskazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 7). 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 7. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników ogólnej analizy PFS 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 wy tłumaczenia tego wyniku nie znaleziono.

Tabela 7: 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 wolny od progresji choroby			
EPP ITT	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
	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 ROK OBSERWACJI			
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (97.5% CI)
Parametr: Czas wolny od 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), badano efekt stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² przez 2 tygodnie, co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. 820 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m² pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie połączenie kapecytabiny (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone w schemacie składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w połączeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w połączeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia). Wszystkie cykle leczenia podawano w odstępach 3-tygodniowych. W pierwszym rzucie leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od 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 zwiększoną częstością występowania toksyczności żołądkowo-jelitowej i neutropenii w trakcie leczenia pierwszego rzutu schematem XELIRI (odpowiednio 26% i 11% dla XELIRI i kapecytabiny w pierwszej rzucie).

Schemat XELIRI porównywano ze stosowaniem irynotekanu + 5-FU (schemat FOLFIRI) w trzech randomizowanych badaniach u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. W schemacie XELIRI podawano kapecytabinę (1000 mg/m² dwa razy na dobę w dniach 1 do 14) w trzytygodniowym cyklu w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pierwszego dnia). W największym badaniu (BICC-C), pacjenci zostali losowo przydzieleni albo do grupy otrzymującej w postaci open label schemat FOLFIRI (n = 144), 5-FU w bolusie (mIFL) (n = 145), albo schemat XELIRI (n = 141) i byli dodatkowo randomizowani do grup albo otrzymującej podwójnie zaślepienie leczenie celekoksybem lub placebo. Średni czas przeżycia bez progresji (PFS – ang. Progression Free Survival) wyniósł 7,6 miesięcy dla FOLFIRI, 5,9 miesiąca dla mIFL (p=0,004) dla porównania z FOLFIRI i 5,8 miesiąca dla XELIRI (p=0,015). Średni czas całkowitego przeżycia (OS - ang. Overall Survival) wyniósł 23,1 miesięcy dla FOLFIRI, 17,6 miesięcy dla mIFL (p = 0,09) i 18,9 miesięcy dla XELIRI (p = 0,27). U pacjentów leczonych w schemacie XELIRI obserwowano zwiększoną toksyczność żołądkowo-jelitową

w porównaniu z pacjentami leczonymi w schemacie FOLFIRI (biegunki 48% i 14% odpowiednio dla XELIRI i FOLFIRI).

W badaniu EORTC pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących w postaci open label albo leczenie w schemacie FOLFIRI (n = 41) albo w schemacie XELIRI (n = 44) z dodatkową randomizacją do podwójnie zaślepionej terapii z celekoksybem lub placebo. Mediana PFS i całkowity czas przeżycia (OS), były krótsze dla schematu dla XELIRI w porównaniu ze schematem FOLFIRI (PFS 5,9 miesięcy vs. 9,6 miesięcy i OS 14,8 miesięcy vs. 19,9 miesięcy). Dodatkowo u pacjentów otrzymujących leczenie w schemacie XELIRI obserwowano nasiloną biegunkę (41% odpowiednio dla XELIRI i 5,1% dla FOLFIRI).

W badaniu opublikowanym przez Skof i wsp., pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących leczenie w schematach FOLFIRI lub XELIRI. Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 49% w ramieniu XELIRI i 48% w ramieniu FOLFIRI (p = 0,76). Na koniec leczenia 37% pacjentów w ramieniu XELIRI i 26% pacjentów w ramieniu FOLFIRI było bez objawów choroby (p = 0,56). Toksyczność w obu grupach była podobna, z wyjątkiem neutropenii zgłaszanej częściej u pacjentów leczonych schematem FOLFIRI.

Montagnani i wsp. wykorzystali wyniki z powyższych trzech badań w celu ogólnej analizy randomizowanych badań porównujących stosowanie schematów FOLFIRI i XELIRI w leczeniu rozlanego raka jelita grubego. Istotne zmniejszenie ryzyka progresji było to związane ze schematem FOLFIRI (HR 0,76, 95% CI, 0.62-0.95; P <0,01), co po części wynikało z względnie niskiej tolerancji na stosowany schemat XELIRI.

Dane z randomizowanych badań klinicznych (Souglakos i wsp., co 2012) porównujących stosowanie schematów FOLFIRI + bevacizumab ze schematem XELIRI + bevacizumab nie wykazały istotnych różnic pomiędzy tymi terapiami w zakresie czasu przeżycia bez progresji i czasu przeżycia. Pacjentów losowo przydzielono do grup otrzymujących leczenie w schemacie FOLFIRI z bevacizumabem (ramię-A, n = 167) lub w schemacie XELIRI z bevacizumabem (ramię-B, n=166). W ramieniu B stosowany był schemat XELIRI (kapecytabina w dawce 1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni + irynotekan w dawce 250 mg/m² pierwszego dnia). U pacjentów leczonych schematem XELIRI + bevacizumab odnotowano znamienne większą częstość występowania biegunki, neutropenii z gorączką i reakcji skórnych rąk i stóp niż u pacjentów, u których stosowano schemat FOLFIRI + bevacizumab, a także znacznie zwiększone opóźnienia stosowania leczenia, redukcję dawki oraz przerwania leczenia.

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania II fazy (AIO KRK 0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² przez 2 tygodnie, w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem i bevacizumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 120 pacjentów losowo przydzielono do leczenia zmodyfikowanym schematem XELIRI (kapecytabina w dawce 800 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 7-dniowa przerwa, irynotekan w dawce 200 mg/m² w postaci 30 minutowego wlewu pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie i bevacizumab w dawce 7,5 mg/kg w postaci wlewu trwającego 30 do 90 minut pierwszego dnia cyklu, a następnie 3-tygodniowa przerwa). 127 przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bevacizumabem: kapecytabina (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m² jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bevacizumab (7,5 mg/kg jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Po średnim czasie trwania obserwacji dla badanej populacji wynoszącym 26,2 miesięcy, odpowiedzi na leczenie były następujące:

Tabela 8. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AIO KRK

±	<i>XELOX + bewacyzumab</i> (ITT: N=127)	<i>Zmodyfikowany schemat XELIRI+ bewacyzumab</i> (ITT: N= 120)	<i>Współczynnik ryzyka 95% CI</i> <i>Wartość P</i>
<i>Przeżycie wolne od progresji choroby po 6 miesiącach</i>			
<i>ITT</i>	76%	84% (95%	±
<i>95% CI</i>	69 - 84%	77 - 90%	
<i>Średni okres przeżycia wolnego od progresji choroby</i>			
<i>ITT</i>	10.4 miesiący	12.1 miesiący	0.93
<i>95% CI</i>	9.0 - 12.0	10.8 - 13.2	0.82 - 1.07 P=0.30
<i>Mediana czasu przeżycia całkowitego</i>			
<i>ITT</i>	24.4 miesiący	25.5 miesiący	0.90
<i>95% CI</i>	19.3 - 30.7	21.0 - 31.0	0.68 - 1.19 P=0.45

Leczenie skojarzone jako leczenie 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 razem 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 wolnego od progresji choroby, w populacji zgodnej z protokołem badania oraz ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 9). Wyniki pokazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 6). 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 9.

Tabela 9. 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 wolny od 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 wolny od 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 wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny jako leczenia 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 cisplatiną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinny wlew co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów zrandomizowano do leczenia 5-FU (800 mg/m² pc. na dobę, we wlewie ciągłym w dniach od 1. do 5., co 3 tygodnie) i cisplatiną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Kapecytabina w skojarzeniu z cisplatiną okazał się nie gorsza od terapii 5-FU w skojarzeniu z cisplatiną pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne 0,81; 95% CI 0,63 – 1,04). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 5,6 mies. (kapecytabina + cisplatina) vs. 5,0 mies. (5-FU + cisplatina). Współczynnik ryzyka (*hazard ratio*) czasu przeżycia (czas przeżycia całkowitego) był zbliżony do współczynnika ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji (HR 0.85; 95% CI 0.64 – 1,13). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 mies. (kapecytabina + cisplatina) vs. 9,3 mies. (5-FU + cisplatina).

Dane pochodzące z randomizowanego, wieloośrodkowego, 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 jednej z następujących 4 grup:

- ECF: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatina (60 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatina (60 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m² pc. dwa 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 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² codziennie w ciągłym wlewie 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 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza dotycząca skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania (*per protocol population*) 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 kombinacji 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 mają nie mniejszą skuteczność niż schematy zawierające 5-FU.

Rak piersi

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

Dane z jednego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w połączeniu 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-godzinny wlew co 3 tygodnie). 256 pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/m² pc. w postaci 1 godzinnej wlewu raz na 3 tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie kapecytabina + 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 osób, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane

Dane pochodzące z dwóch wieloośrodkowych 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., dwa 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 razem z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że pacjenci, u których doszło do zespołu dłoniowo-podeszwowego (HFS), 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 HR wynoszącym 0,61 (95% CI 0,56–0,66).

Populacja pediatryczna

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przeprowadzenia badań z referencyjnym produktem leczniczym zawierającym kapecytabinę w gruczolakoraku jelita grubego i odbytnicy, gruczolakoraku żołądka oraz raku piersi we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci).

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, zmniejszenie 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•h/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 leku 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 leku 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 pirymidynową (DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH₂). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień piramidynowy co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

Wydalanie:

Okres półtrwania w fazie 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 z kałem jest minimalne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki leku 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. dwa 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 Karnowsky; 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 lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością tego narządu. Brak danych farmakokinetycznych na temat chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z niewydolnością nerek

W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z lekką do ciężkiej niewydolnością 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% zwiększenie AUC, gdy klirens kreatyniny zmniejsza się poniżej 50% wartości należnej) i na FBAL (114% zwiększenie AUC, gdy klirens kreatyniny zmniejsza się poniżej 50% wartości należnej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

Pacjenci w wieku podeszłym

W oparciu o wyniki populacyjnych badań farmakokinetycznych u pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27. do 86. roku życia) oraz z uwzględnieniem 234 (46%) chorych w wieku co najmniej 65 lat, nie stwierdzono wpływu wieku chorych na farmakokinetykę 5'-DFUR i 5-FU. Zaobserwowano zwiększenie AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% zwiększenie wieku chorego powodowało 15% zwiększenie AUC dla FBAL). Zwiększenie to jest prawdopodobnie spowodowane zmianami czynności nerek.

Czynniki etniczne

Po podaniu doustnym kapecytabiny w dawce 825 mg/m² pc. podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni, Japończycy (n=18) mieli około 36% mniejsze C_{max} i 24% mniejsze AUC dla kapecytabiny niż chorzy rasy kaukaskiej (n=22). Japończycy mieli również około 25% mniejsze C_{max} i 34% mniejsze AUC dla FBAL niż chorzy 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 po wielokrotnym, codziennym, doustnym podawaniu dawek kapecytabiny małpom *Cynomolgus* i myszom wystąpiły objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego, chłonnego i krwiotwórczego, typowe dla fluoropirymidyn. Objawy te były przemijające. Po podaniu kapecytabiny obserwowano objawy toksyczności ze strony skóry, charakteryzujące się zmianami zwyrodnieniowymi i zanikowymi. Nie stwierdzano toksyczności ze strony wątroby 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 leku na płodność, u samic myszy otrzymujących kapecytabinę, obserwowano zaburzenie płodności; efekt ten ustępował jednak po okresie przerwy w stosowaniu leku. Dodatkowo, podczas badań 13-tygodniowych stwierdzono atrofię i zmiany zanikowe organów płciowych u samców myszy; które jednak ustępowały po okresie przerwy w stosowaniu leku (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 dużych dawek małpom występowały poronienia i obumarcia zarodków, ale nie obserwowano działania teratogennego.

Nie stwierdzono mutagennego działania kapecytabiny w badaniach *in vitro* na bakteriach (test Ames) lub komórkach 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:

kroskarmeloza sodowa
celuloza mikrokrystaliczna PH 101
celuloza mikrokrystaliczna PH 200
hypromeloza 5cP
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

hypromeloza 5cP
tytanu dwutlenek (E171)
talk
makrogol 400
tlenek żelaza czerwony (E172)
tlenek żelaza żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PVDC i Aluminium/PVC/LDPE/PVDC w tekturowym pudełku,
150 mg: 60 tabletek powlekanych
500mg: 120 tabletek powlekanych

Blistry perforowane podzielone na dawki pojedyncze Aluminium/PVC/LDPE/PVDC w tekturowym pudełku,
150 mg: 60x1 tabletek powlekanych
500mg: 120x1 tabletek powlekanych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Capecitalox, 150 mg, tabletki powlekane: 21320
Capecitalox, 500 mg, tabletki powlekane: 21321

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lipca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2017