

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Capecitabine Cipla, 150 mg, tabletki powlekane
Capecitabine Cipla, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Dotyczy tabletek o mocy 150 mg:]

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna w ilości 12,3 mg.

[Dotyczy tabletek o mocy 500 mg:]

Jedna tabletki powlekana zawiera 500 mg kapecytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna w ilości 41 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

[Dotyczy tabletek o mocy 150 mg:]

Różowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek z wytłoczoną liczbą "150" na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

[Dotyczy tabletek o mocy 500 mg:]

Różowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek z wytłoczoną liczbą "500" na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym raka jelita grubego w III stopniu zaawansowania klinicznego (stopniu zaawansowania C wg klasyfikacji Dukesa) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla jest wskazany jako leczenie pierwszego wyboru zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii. W skład uprzednio stosowanego schematu chemioterapii powinien wchodzić antybiotyk antracyklinowy. Produkt leczniczy Capecitabine Cipla jest też wskazany w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia taksanami i

schematami chemioterapii zawierającymi antybiotyki antracyklinowy bądź w przypadkach, w których dalsze leczenie antybiotykiem antracyklinowym nie jest wskazane.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla powinien być zapisywany wyłącznie przez odpowiednio wykwalifikowanych lekarzy, posiadających doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Tabletki produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy połykać w całości, popijając szklanką wody, w ciągu 30 minut po posiłku. Stosowanie produktu leczniczego należy przerwać, jeśli dojdzie do progresji choroby, bądź wystąpienia objawów toksyczności, nie tolerowanych przez pacjenta. Standardowe i zmniejszone dawki produktu leczniczego wyliczone na podstawie pola powierzchni ciała dla dawki początkowej produktu leczniczego Capecitabine Cipla wynoszącej 1250 mg/m² podano w tabeli 1, a dla dawki początkowej produktu leczniczego Capecitabine Cipla wynoszącej 1000 mg/m² – w tabeli 2.

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1):

Monoterapia

Rak okrężnicy, rak jelita grubego i rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Capecitabine Cipla w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego lub raka piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² dwa razy na dobę (rano i wieczorem; co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 2500 mg/m²) przez 14 dni z 7-dniową przerwą. Leczenie uzupełniające u pacjentów z rakiem okrężnicy w III stopniu zaawansowania klinicznego zaleca się prowadzić przez okres łącznie 6 miesięcy.

Leczenie skojarzone

Rak okrężnicy, rak jelita grubego i rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Capecitabine Cipla powinna być zmniejszona albo do 800-1000 mg/m² w przypadku podawania dwa razy na dobę przez 14 dni z 7-dniową przerwą, albo do 625 mg/m² w przypadku podawania ciągłego (patrz punkt 5.1). Włączenie leków biologicznych do schematu wielolekowego nie ma wpływu na dawkę początkową produktu leczniczego Capecitabine Cipla. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w skojarzeniu z cisplatyną, przed podaniem cisplatyny należy – zgodnie z treścią charakterystyki produktu leczniczego cisplatyny – zastosować odpowiednie postępowanie zmierzające do utrzymania odpowiedniego stanu nawodnienia oraz leki przeciwwymiotne. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w skojarzeniu z oksaliplatyną zaleca się przed podaniem oksaliplatyny zastosować leki przeciwwymiotne zgodnie z treścią charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny. Leczenie uzupełniające u pacjentów z rakiem okrężnicy w III stopniu zaawansowania klinicznego zaleca się prowadzić przez 6 miesięcy.

Rak piersi

W leczeniu skojarzonym z docetaksem zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Capecitabine Cipla w leczeniu raka piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni z 7-dniową przerwą, przy czym docetaksel jest podawany w dawce 75 mg/m² w godzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w skojarzeniu z docetaksem, przed podaniem docetakselu należy – zgodnie z treścią charakterystyki produktu leczniczego docetakselu – zastosować doustnie glikokortykosteroid, np. deksametazon.

Wyliczenie dawki produktu leczniczego Capecitabine Cipla

Tabela 1. Standardowe i zmniejszone dawki produktu leczniczego, wyliczone na podstawie pola powierzchni ciała dla dawki początkowej produktu leczniczego Capecitabine Cipla wynoszącej 1250 mg/m²

	Dawka 1250 mg/m ² (dwa razy na dobę)	Liczba tabletek o mocy 150 mg i (lub) tabletek o mocy 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Zmniejszona dawka (75% pełnej dawki)	Zmniejszona dawka (50% pełnej dawki)
Pole powierzchni ciała (m ²)	Dawka przypadająca na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka przypadająca na jedno podanie (mg)	Dawka przypadająca 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. Standardowe i zmniejszone dawki produktu leczniczego wyliczone na podstawie pola powierzchni ciała dla dawki początkowej produktu leczniczego Capecitabine Cipla wynoszącej 1000 mg/m²

Dawka 1000 mg/m ² (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1000 mg/m ²	Liczba tabletek o mocy 150 mg i (lub) tabletek o mocy 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Zmniejszona dawka (75% pełnej dawki) 750 mg/m ²	Zmniejszona dawka (50% pełnej dawki) 500 mg/m ²
Pole powierzchni ciała (m ²)	Dawka przypadająca na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka przypadająca na jedno podanie (mg)	Dawka przypadająca 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 podczas leczenia:

Zalecenia ogólne

Objawy toksyczności wywołane podawaniem produktu leczniczego Capecitabine Cipla można zmniejszyć poprzez leczenie objawowe i (lub) modyfikowanie dawkowania (przerwy w podawaniu leku lub zmniejszenie dawki). Dawki raz zmniejszonej nie należy zwiększać w dalszym przebiegu leczenia. W przypadku objawów toksyczności uznanych przez lekarza prowadzącego za obciążone niewielkim prawdopodobieństwem tego, że staną się ciężkie czy zaczną zagrażać życiu, np. łysienie, zaburzenia smaku, zaburzenia paznokci, stosowanie produktu leczniczego może być kontynuowane w tej samej dawce bez jej zmniejszania czy przerywania podawania. Pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerywania jego stosowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności o umiarkowanym lub dużym stopniu nasilenia. Dawek produktu leczniczego Capecitabine Cipla pominiętych z powodu objawów toksyczności nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu objawów toksyczności:

Tabela 3. Schemat zmniejszania dawek produktu leczniczego Capecitabine Cipla (cykl trzytygodniowy lub stosowanie ciągłe)

Stopień nasilenia objawów toksyczności*	Zmiany dawki w trakcie cyklu leczenia	Modyfikacja dawki na potrzeby następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)
• <i>I stopień nasilenia</i>	Dawka bez zmian	Dawka bez zmian
• <i>II stopień nasilenia</i>		
- pierwsze wystąpienie danego objawu toksyczności	Podawanie produktu leczniczego przerwać do zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 lub I	100%
- drugie wystąpienie danego objawu toksyczności		75%
- trzecie wystąpienie danego objawu toksyczności		50%
- czwarte wystąpienie danego objawu toksyczności	Podawanie produktu leczniczego przerwać na stałe	Nie dotyczy
• <i>III stopień nasilenia</i>		
- pierwsze wystąpienie danego objawu toksyczności	Podawanie produktu leczniczego przerwać do zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 lub I	75%
- drugie wystąpienie danego objawu toksyczności		50%
- trzecie wystąpienie danego objawu toksyczności	Podawanie produktu leczniczego przerwać na stałe	Nie dotyczy
• <i>IV stopień nasilenia</i>		
- pierwsze wystąpienie danego objawu toksyczności	Podawanie produktu leczniczego przerwać na stałe ALBO Jeśli zdaniem lekarza dalsze stosowanie produktu leczniczego leży w najlepiej pojętym interesie pacjenta, wówczas jego podawanie należy przerwać do zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 lub I	50%
- drugie wystąpienie danego objawu toksyczności	Podawanie produktu leczniczego przerwać na stałe	Nie dotyczy

*) Stopniowanie nasilenia objawów toksyczności wg kryteriów *National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria* (wersja 1) lub *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute* (wersja 3.0). Zespół ręka-stopa i hiperbilirubinemia, patrz punkt 4.4.

Parametry hematologiczne: Pacjentom z początkową liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ i (lub) płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ nie należy podawać produktu leczniczego Capecitabine Cipla. Jeśli nieplanowe badania laboratoryjne w trakcie cyklu leczenia wykażą, że doszło do zmniejszenia liczby neutrofilii poniżej $1,0 \times 10^9/l$ lub liczby płytek krwi poniżej $75 \times 10^9/l$, wówczas stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy przerwać.

Modyfikacje dawkowania z powodu objawów toksyczności w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w 3-tygodniowym cyklu leczenia w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi:

Modyfikacje dawkowania z powodu objawów toksyczności w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w 3-tygodniowym cyklu leczenia w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą 3 dla produktu leczniczego Capecitabine Cipla i zgodnie z treścią charakterystyki produktu leczniczego odnoszącej się do wspomnianych innych produktów leczniczych.

Na początku cyklu leczenia, jeśli istnieje wskazanie do odroczenia podania produktu leczniczego Capecitabine Cipla bądź też któregośkolwiek z pozostałych produktów leczniczych, wówczas podanie wszystkich tych produktów leczniczych powinno zostać odroczone do momentu spełnienia wymogów wznowienia stosowania każdego z tych produktów.

Podczas rozpoczętego cyklu leczenia, w przypadku wystąpienia objawów toksyczności uznanych przez lekarza prowadzącego za niezwiązane ze stosowaniem produktu leczniczego Capecitabine Cipla, podawanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy kontynuować, a dawkę drugiego produktu leczniczego należy zmodyfikować zgodnie z treścią druków informacyjnych dotyczących tego produktu.

Jeśli stosowanie pozostałych produktów leczniczych będzie musiało zostać przerwane na stałe, wówczas podawanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla można wznowić w momencie spełnienia odpowiednich wymogów.

Powyższe zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i wszystkich szczególnych grup pacjentów.

Modyfikacje dawkowania z powodu objawów toksyczności w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w sposób ciągły w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi:

Modyfikacje dawkowania z powodu objawów toksyczności w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w sposób ciągły w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą 3 dla produktu leczniczego Capecitabine Cipla i zgodnie z treścią charakterystyki produktu leczniczego odnoszącej się do wspomnianych innych produktów leczniczych.

Modyfikacje dawkowania w szczególnych grupach pacjentów:

Zaburzenie czynności wątroby: dane na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby są niewystarczające, aby móc sformułować jakiegokolwiek zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania. Brak jakichkolwiek informacji na temat zaburzenia czynności wątroby spowodowanego marskością lub zapaleniem wątroby.

Zaburzenie czynności nerek: Stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (początkowy klirens kreatyniny wyliczony ze wzrostu Cockcrofta-Gaulta poniżej 30 ml/min). Częstość występowania działań niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (początkowy klirens kreatyniny wynoszący 30-50 ml/min) jest większa niż w populacji ogólnej. U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek przed rozpoczęciem stosowania omawianego produktu leczniczego zaleca się rozpoczęcie leczenia od zmniejszonej do 75% dawki początkowej 1250 mg/m². U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek przed rozpoczęciem stosowania omawianego produktu leczniczego nie ma konieczności zmniejszenia dawki w przypadku stosowania dawki początkowej wynoszącej 1000 mg/m². U pacjentów z łagodnym

zaburzeniem czynności nerek (początkowy klirens kreatyniny wynoszący 51-80 ml/min) nie zaleca się modyfikowania dawki początkowej. Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpią zdarzenia niepożądanego w II, III lub IV stopniu nasilenia, wówczas zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie podawania omawianego produktu leczniczego oraz zmodyfikowanie kolejnej dawki zgodnie z zaleceniami podanymi w tabeli 3. Jeśli w trakcie leczenia wyliczony klirens kreatyniny ulegnie zmniejszeniu do wartości poniżej 30 ml/min, wówczas podawanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy przerwać. Zalecenia dotyczące modyfikowania dawkowania w przypadku zaburzenia czynności nerek dotyczą zarówno stosowania omawianego produktu leczniczego w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym (por. punkt zatytułowany: „Pacjenci w podeszłym wieku”).

Dzieci: Brak doświadczenia w stosowaniu omawianego produktu leczniczego u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

Pacjenci w podeszłym wieku: W przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej. Związane ze stosowanym leczeniem działania niepożądane w III lub IV stopniu nasilenia występowały jednak częściej u pacjentów w wieku od 60 lat niż u młodszych pacjentów.

Kiedy produkt leczniczy Capecitabine Cipla stosowano w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, wówczas – w porównaniu z młodszymi pacjentami – u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starszych) występowało więcej działań niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia, w tym więcej działań niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania tego produktu leczniczego. W przypadku pacjentów w wieku 60 lat i starszych zaleca się uważne monitorowanie.

- *W skojarzeniu z docetakselem:* u pacjentów w wieku 60 lat i starszych odnotowano zwiększoną częstość występowania związanych ze stosowanym leczeniem działań niepożądanych w III lub IV stopniu nasilenia oraz związanych ze stosowanym leczeniem ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 5.1). U pacjentów w wieku 60 lat i starszych zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla od zmniejszonej do 75% dawki początkowej (950 mg/m² dwa razy na dobę). Jeśli u pacjentów w wieku 60 lat i starszych, otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w zmniejszonej dawce początkowej w skojarzeniu z docetakselem nie stwierdza się objawów toksyczności, wówczas dawkę produktu leczniczego Capecitabine Cipla można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² dwa razy na dobę.

- *W skojarzeniu z irynotekaniem:* u pacjentów w wieku 65 lat i starszych zaleca się rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla od zmniejszonej dawki początkowej do 800 mg/m² dwa razy na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

- Wystąpienie w przeszłości ciężkich i niespodziewanych działań niepożądanych po zastosowaniu pochodnych fluoropirymidyny.
- Nadwrażliwość na kapecytabinę, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na fluorouracyl.
- Stwierdzony niedobór dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD).
- Ciąża i laktacja.
- Ciężka leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami chemicznymi, np. brywudyną (patrz punkt 4.5).
- Jeśli u pacjenta występują przeciwwskazania do stosowania któregośkolwiek ze składników schematu leczenia skojarzonego, wówczas tego składnika nie należy stosować.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Objawy toksyczności ograniczające dawkowanie obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zespół ręka-stopa (zwany też reakcją skórą ręka-stopa lub erytrodyzestezią dłoniowo-podeszwową). Większość działań niepożądanych jest przemijająca i nie wymaga przerwania stosowania omawianego produktu leczniczego na stałe, choć może zaistnieć konieczność odroczenia lub zmniejszenia dawki.

Biegunka. Pacjentów z ciężką biegunką należy uważnie monitorować i podawać im płyny i elektrolity, jeśli dojdzie u nich do odwodnienia. Mogą być stosowane standardowe leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka w II stopniu nasilenia wg kryteriów NCIC CTC definiowana jest jako zwiększenie liczby oddawanych stolców do 4-6 na dobę, bądź wystąpienie stolców w nocy, natomiast biegunka w III stopniu nasilenia – jako zwiększenie liczby oddawanych stolców do 7-9 na dobę, bądź wystąpienie nietrzymania kału i zespołu złego wchłaniania. Biegunkę w IV stopniu nasilenia definiuje się jako zwiększenie liczby oddawanych stolców do 10 i więcej bądź wystąpienie makroskopowo krwawej biegunki, bądź też pojawienie się konieczności zastosowania żywienia pozajelitowego. Dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć w zależności od potrzeb (patrz punkt 4.2).

Odwodnienie. Odwodnieniu powinno zapobiegać się bądź korygować od razu, jak wystąpi. Pacjenci z jadłowstrętem, osłabieniem, nudnościami, wymiotami lub biegunką mogą szybko ulec odwodnieniu. W przypadku wystąpienia odwodnienia w II (lub wyższym) stopniu nasilenia podawanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy natychmiast przerwać, a odwodnienie wyrównać. Podawanie produktu leczniczego można wznowić dopiero po nawodnieniu pacjenta i skorygowaniu lub opanowaniu ewentualnych czynników, które wywołały odwodnienie. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia (patrz punkt 4.2).

Zespół ręka-stopa (zwany też reakcją skórą ręka-stopa, erytrodyzestezią dłoniowo-podeszwową lub rumieniem akralnym indukowanym przez chemioterapię). Zespół ręka-stopa w I stopniu nasilenia definiuje się jako drętwienie, dyzestezje i (lub) parestezje, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta.

Zespół ręka-stopa w II stopniu nasilenia definiuje się jako bolesny rumień i obrzęk rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort utrudniający wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta.

Zespół ręka-stopa w III stopniu nasilenia definiuje się jako łuszczenie się skóry połączone z wysiękiem, owrzodzenie, powstawanie pęcherzy i nasilony ból skóry rąk i (lub) stóp i (lub) nasilony dyskomfort uniemożliwiający wykonywanie pracy i codziennych czynności przez pacjenta.

W przypadku wystąpienia zespołu ręka-stopa w II lub III stopniu nasilenia podawanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy przerwać do momentu ustąpienia wspomnianego zespołu bądź zmniejszenia się jego nasilenia do stopnia I. Po wystąpieniu zespołu ręka-stopa w III stopniu nasilenia kolejne dawki produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy zmniejszyć. Kiedy produkt leczniczy Capecitabine Cipla jest stosowany w skojarzeniu z cisplatyną, wówczas nie zaleca się stosowania witaminy B₆ (pirydoksyny) w leczeniu objawowym ani profilaktyki wtórnej zespołu ręka-stopa, bowiem z opublikowanych doniesień wynika, że witamina ta może zmniejszać skuteczność cisplatyny.

Działanie kardi toksyczne: Stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem pochodnych fluoropirymidyny a działaniem kardi toksycznym, które może przejawiać się jako zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon sercowy czy zmiany elektrokardiograficzne. Wymienione działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku choroby niedokrwiennej serca. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla opisywano przypadki zaburzeń rytmu serca, dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca i kardiomiopatii. U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku ciężkich chorób serca, zaburzeń rytmu serca i dławicy piersiowej konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.8).

Hipo- lub hiperkalcemia. W trakcie stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla opisywano przypadki hipo- lub hiperkalcemii. U pacjentów z hipo- lub hiperkalcemią konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.8).

Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego. U pacjentów z chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, np. z przerzutami do mózgu lub neuropatią, konieczne jest zachowanie ostrożności (patrz punkt 4.8).

Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe. U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi konieczne jest zachowanie ostrożności, gdyż schorzenia te mogą ulec nasileniu podczas stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla.

Leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny. W badaniu nad interakcjami, w którym podawano warfarynę w dawce pojedynczej, stwierdzono znamienne wzrost średniego AUC (o 57%) (S)-warfaryny. Wyniki te wskazują na występowanie interakcji, najprawdopodobniej polegającej na hamowaniu przez kapecytabinę izoenzymu 2C9 układu cytochromu P450. U pacjentów otrzymujących jednocześnie produkt leczniczy Capecitabine Cipla i lek przeciwzakrzepowy z grupy pochodnych kumaryny należy ściśle monitorować reakcję układu krzepnięcia (poprzez oznaczanie INR lub czasu protrombinowego), a dawkę leku przeciwzakrzepowego odpowiednio modyfikować (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności wątroby. Wobec braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Capecitabine Cipla u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, stosowanie tego produktu powinno być uważnie monitorowane u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, bez względu na obecność w tym narządzie przerzutów. Podawanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy przerwać, jeśli dojdzie do związanego z jego stosowaniem zwiększenia stężenia bilirubiny powyżej 3-krotności górnej granicy normy (GGN) bądź do związanego z jego stosowaniem zwiększenia aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) powyżej 2,5-krotności GGN. Podawanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii można wznowić, kiedy stężenie bilirubiny ulegnie zmniejszeniu do poziomu nieprzekraczającego 3-krotności GGN, a aktywność aminotransferaz ulegnie zmniejszeniu do poziomu nieprzekraczającego 2,5-krotności GGN.

Zaburzenie czynności nerek. Częstość występowania działań niepożądanych o III lub IV stopniu nasilenia u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny wynoszący 30-50 ml/min) jest większa niż w populacji ogólnej (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Omawiany produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną jako substancję pomocniczą, w związku z czym produkt 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 wykonywano tylko z udziałem dorosłych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

Leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny: u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla jednocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny, np. warfaryną lub fenpropakumonem, opisywano przypadki zmian parametrów układu krzepnięcia i (lub) przypadki krwawień. Reakcje te rozwijały się w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla, a w kilku przypadkach w okresie miesiąca od zakończenia stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla. W badaniu klinicznym nad interakcjami farmakokinetycznymi stwierdzono, że po podaniu warfaryny w dawce pojedynczej 20 mg zastosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla prowadziło do zwiększenia AUC (S)-warfaryny o 57%, a wartości INR o 91%. Ponieważ metabolizm (R)-warfaryny pozostał

niezmieniony, wyniki te wskazują na to, że kapecytabina powoduje regulację w dół ekspresji izoenzymu 2C9 bez wywierania wpływu na izoenzymy 1A2 i 3A4. Pacjentów przyjmujących jednocześnie lek przeciwzakrzepowy z grupy pochodnych kumaryny i produkt leczniczy Capecitabine Cipla należy regularnie kontrolować pod kątem odchyżeń w zakresie parametrów układu krzepnięcia (czas protrombinowy lub INR), a dawkę leku przeciwzakrzepowego należy odpowiednio dostosować.

Fenytoina: Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla i fenytoiny opisywano pojedyncze przypadki zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu, prowadzącego do objawów zatrucia fenytoiną. Pacjentów jednocześnie przyjmujących fenytoinę i produkt leczniczy Capecitabine Cipla powinno się regularnie kontrolować w kierunku zwiększonego stężenia fenytoiny w osoczu.

Kwas folinowy: w badaniu, w którym produkt leczniczy Capecitabine Cipla stosowano w skojarzeniu z kwasem folinowym, stwierdzono, że kwas folinowy nie wywiera istotniejszego wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego Capecitabine Cipla ani na farmakokinetykę jego metabolitów. Kwas folinowy wywiera jednak wpływ na farmakodynamikę produktu leczniczego Capecitabine Cipla i może nasilać jego działania toksyczne: maksymalna tolerowana dawka (MTD, *maximum tolerated dose*) produktu leczniczego Capecitabine Cipla wynosi 3000 mg/m², kiedy jest on stosowany w monoterapii w sposób przerywany, i tylko 2000 mg/m², kiedy jest on stosowany w skojarzeniu z kwasem folinowym (w dawce 30 mg doustnie dwa razy na dobę).

Sorywudyna i jej analogi: opisano klinicznie istotne interakcje międzylekowe pomiędzy sorywudyną a 5-FU wynikające z zahamowania aktywności dehydrogenazy dihydropyrimidynowej przez sorywudynę. Interakcja ta, która prowadzi do nasilonego działania toksycznego pochodnych fluoropirymidyny, może potencjalnie prowadzić do zgonu. Produktu leczniczego Capecitabine Cipla nie wolno zatem podawać jednocześnie z sorywudyną lub jej analogami chemicznymi, np. brywudyną (patrz punkt 4.3). Od zakończenia podawania sorywudyny lub jej chemicznych analogów, np. brywudyny, do rozpoczęcia podawania produktu leczniczego Capecitabine Cipla muszą minąć co najmniej 4 tygodnie.

Leki zobojętniające: badany był wpływ leków zobojętniających, zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Odnotowano niewielkie zwiększenie stężenia kapecytabiny i jednego z jej metabolitów (5'-DFCR) w osoczu, jednak nie odnotowano żadnego wpływu na trzy główne metabolity kapecytabiny (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

Allopurynol: interakcje z allopurynolem obserwowano w przypadku 5-FU; skutkiem tych interakcji może być zmniejszenie skuteczności 5-FU. Należy unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu i produktu leczniczego Capecitabine Cipla.

Interakcje z cytochromem P450: możliwe interakcje z izoenzymami 1A2, 2C9 i 3A4 – patrz punkt dotyczący interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny.

Interferon alfa: kiedy produkt leczniczy Capecitabine Cipla stosowany był w skojarzeniu z interferonem alfa-2a (w dawce 3 mln j.m./m² na dobę) wartość MTD produktu leczniczego Capecitabine Cipla wynosiła 2000 mg/m², natomiast kiedy produkt ten stosowany był w monoterapii, wówczas jego wartość MTD wynosiła 3000 mg/m².

Radioterapia: wartość MTD produktu leczniczego Capecitabine Cipla stosowanego w monoterapii w sposób przerywany wynosi 3000 mg/m² na dobę, natomiast w przypadku stosowania w skojarzeniu z radioterapią z powodu raka odbytnicy wartość MTD produktu leczniczego Capecitabine Cipla wynosi 2000 mg/m² na dobę zarówno w schemacie ciągłym, jak i w schemacie codziennego stosowania od poniedziałku do piątku przez 6-tygodniowy cykl radioterapii.

Oksaliplatyna: nie stwierdzano żadnych istotnych różnic w ekspozycji na kapecytabinę czy jej metabolity, wolną platynę ani całkowitą platynę, kiedy kapecytabina podawana była w skojarzeniu z oksaliplatyną bądź w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem.

Bewacyzumab: nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu bewacyzumabu na parametry farmakokinetyczne kapecytabiny czy jej metabolity w obecności oksaliplatyny.

Interakcje z pokarmem: We wszystkich badaniach klinicznych pacjentom polecano przyjmowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dotychczasowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności uzyskano dla przyjmowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla z pożywieniem, zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla właśnie z pożywieniem. Przyjmowanie kapecytabiny z pożywieniem zmniejsza szybkość jej wchłaniania (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o tym, że w trakcie otrzymywania produktu leczniczego Capecitabine Cipla powinny unikać zachodzenia w ciążę. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie otrzymywania produktu leczniczego Capecitabine Cipla, wówczas bezwzględnie trzeba jej wyjaśnić potencjalne zagrożenia dla płodu.

Ciąża

Choć nie przeprowadzono żadnych badań z udziałem kobiet w ciąży stosujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla, to należy przyjąć, że może mieć szkodliwy wpływ na płód, jeśli jest podawany kobietom w ciąży. W prowadzonych na zwierzętach badaniach nad toksycznym wpływem na reprodukcję podawanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla prowadziło do obumierania płodów i działań teratogennych. Zjawiska te to spodziewane działanie pochodnych fluoropirymidyny. Stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla jest przeciwwskazane podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Capecitabine Cipla przenika do mleka kobiecego. U samic myszy w okresie laktacji stwierdzano znaczne ilości kapecytabiny i jej metabolitów w mleku. Na czas otrzymywania produktu leczniczego Capecitabine Cipla należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Capecitabine Cipla może wywoływać zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całościowy profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Capecitabine Cipla określono w oparciu o dane dotyczące ponad 3000 pacjentów otrzymujących ten produkt w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa produktu leczniczego Capecitabine Cipla stosowanego w monoterapii w populacji chorych z przerzutowym rakiem piersi, w populacji chorych z przerzutowym rakiem jelita grubego i w populacji chorych poddawanych leczeniu uzupełniającemu raka okrężnicy są podobne. Szczegółowe informacje na temat głównych badań, w tym informacje na temat ich konstrukcji i najważniejszych wyników odnoszących się do skuteczności – patrz punkt 5.1.

Najczęściej zgłaszanymi i (lub) istotnymi klinicznie działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowanym leczeniem były zaburzenia żołądka i jelit (szczególnie biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), zespół ręka-stopa (czyli erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, działania kardi toksyczne, nasilenie niewydolności nerek u osób z zaburzoną czynnością nerek przed rozpoczęciem leczenia, a także zakrzepica i (lub) zatorowość.

b. Tabela zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uznane przez badacza za wykazujące możliwy, prawdopodobny lub odległy związek z podawaniem produktu leczniczego Capecitabine Cipla wymieniono w tabeli 4, jeżeli chodzi o podawanie tego produktu w monoterapii, i w tabeli 5, jeżeli chodzi o podawanie tego produktu w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnorodnych wskazaniach. Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla stosowany w monoterapii:

W tabeli 4 wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii; przedstawione dane są wynikiem połączenia w jedną pulę danych dotyczących bezpieczeństwa uzyskanych w trzech dużych badaniach z udziałem łącznie ponad 1900 pacjentów (badanie M66001, badanie SO14695 i badanie SO14796). Poszczególne działania niepożądane zaliczono do odpowiedniej grupy wyróżnionej ze względu na częstość występowania zgodnie z sumaryczną częstością występowania wyliczoną w analizie danych połączonych w jedną pulę.

Tabela 4. Zestawienie działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w monoterapii.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Niezbyt często Działania niepożądane nasilone i (lub) zagrażające życiu (w III lub IV stopniu nasilenia) bądź uznane za istotne z medycznego punktu widzenia
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	Zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie dolnych dróg oddechowych	Posocznica, zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień okołowierzchołkowy
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	-	-	Tłuszczak
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	-	Neutropenia, niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR i (lub) wydłużenie czasu protrombinowego
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-	Reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia metabolizmu</i>	Jadłowstręt	Odwodnienie, zmniejszenie apetytu,	Cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia,

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Niezbyt często Działania niepożądane nasilone i (lub) zagrażające życiu (w III lub IV stopniu nasilenia) bądź uznane za istotne z medycznego punktu widzenia
<i>i odżywiania</i>		zmniejszenie masy ciała	niedożywienie, hipertriglicerydemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	Bezsenność, depresja	Stan splątania, napad paniki, obniżenie nastroju, zmniejszenie popędu płciowego
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	Ból głowy, ospałość, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	Afazja, zaburzenia pamięci, ataksja, omdlenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa
<i>Zaburzenia oka</i>	-	Nadmierne łzawienie, zapalenie spojówki, podrażnienie gałki ocznej	Zmniejszenie ostrości wzroku, podwójne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	-	Zawroty głowy, ból ucha
<i>Zaburzenia serca</i>	-	-	Niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz, częstoskurcz zatokowy, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	-	Zakrzepowe zapalenie żył	Zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze, wybroczyny, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	-	Duszność, krwotok z nosa, kaszel, wydzielina z nosa	Zatorowość płucna, odma opłucnowa, krwioplucie, astma oskrzelowa, duszność wysiłkowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, ból w nadbrzuszu, dyspepsja, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	Niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie żołądka, dysfagia, zapalenie przełyku, dyskomfort w jamie brzusznej, choroba refluksowa przełyku, zapalenie okrężnicy, obecność krwi w kale
<i>Zaburzenia wątroby</i>	-	Hiperbilirubinemia,	Żółtaczką

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia	Niezbyt często Działania niepożądane nasilone i (lub) zagrażające życiu (w III lub IV stopniu nasilenia) bądź uznane za istotne z medycznego punktu widzenia
<i>i dróg żółciowych</i>		nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie się skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji skóry, zaburzenia paznokci	Owrzodzenia skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoni, obrzęk twarzy, plamica
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	-	Dolegliwości bólowe kończyn, ból w dolnym odcinku kręgosłupa, bóle stawowe	Obrzęk stawów, bóle kostne, ból twarzy, sztywność w układzie mięśniowo-szkieletowym, osłabienie siły mięśniowej
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	-	Wodonercze, nietrzymanie moczu, krwimocz, nykturia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-	Krwawienie z dróg rodnych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Zmęczenie, osłabienie	Gorączka, ospałość, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	Obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie temperatury ciała
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	-	Pęcherze, przedawkowanie

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla stosowany w leczeniu skojarzonym:

W tabeli 5 wymieniono działania niepożądane stwierdzone w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnorodnych wskazaniach, w oparciu o dane dotyczące bezpieczeństwa zebrane od ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane dodano do odpowiedniej grupy wyróżnionej ze względu na częstość występowania ('bardzo często' lub 'często') zgodnie z największą częstością występowania stwierdzaną w którymkolwiek z najważniejszych badań klinicznych i tylko wówczas, gdy obserwowane one były **oprócz** działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii lub gdy obserwowane one były **z większą częstością występowania** niż w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii. Niezbyt częste działania niepożądane zgłaszane w odniesieniu do stosowania produktu

lecniczego Capecitabine Cipla w leczeniu skojarzonym pokrywają się z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w odniesieniu do stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii bądź w odniesieniu do stosowania skojarzonego z kapecytabiną produktu leczniczego stosowanego w monoterapii (w piśmiennictwie i/lub charakterystyce produktu leczniczego dotyczącej kojarzonego z kapecytabiną produktu leczniczego).

Część wymienionych działań niepożądanych to działania niepożądane często stwierdzone w przypadku podawania produktu leczniczego w skojarzeniu z kapecytabiną (np. obwodowa neuropatia czuciowa w przypadku docetakselu lub oksaliplatyny, nadciśnienie tętnicze w przypadku bewacyzumabu); nie można jednak wykluczyć możliwości nasilenia tych działań niepożądanych pod wpływem stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla.

Tabela 5. Zestawienie działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla **oprócz** działań niepożądanych stwierdzanych w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii lub stwierdzanych **z większą częstością występowania** niż w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	Półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, ⁺ zakażenia, opryszczka wargowa
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	⁺ neutropenia, ⁺ leukopenia, ⁺ niedokrwistość, ⁺ gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	Supresja szpiku kostnego, ⁺ gorączka neutropeniczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	Reakcje nadwrażliwości
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zmniejszenie łaknienia	Hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	Zaburzenia snu, objawy lękowe
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zaburzenia smaku, parestezje i dyzestezje, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku, ból głowy	Objawy neurotoksyczności, drżenie, neuralgia, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica
<i>Zaburzenia oka</i>	Nadmierne łzawienie	Zaburzenia widzenia, suchość gałki ocznej, ból gałki ocznej, zaburzenia widzenia, nieostre widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	Szumy uszne, niedosłuch
<i>Zaburzenia serca</i>	-	Migotanie przedsionków, niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często Wszystkie stopnie nasilenia	Często Wszystkie stopnie nasilenia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, +zatorowość i zakrzepica	Napady zaczerwienienia twarzy, niedociśnienie tętnicze, przełom nadciśnieniowy, uderzenia gorąca, zapalenie żył
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Zapalenie gardła, dyzestezje w obrębie gardła	Czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Zaparcia, dyspepsja	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie żołądka, wzdęcia, choroba refluksowa przełyku, ból w jamie ustnej, dysfagia, krwawienie z odbytu, ból w podbrzuszu, dyzestezje w obrębie jamy ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	Zaburzenie czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie, zaburzenia paznokci	Nasilone pocenie, wysypka rumieniowata, pokrzywka, nocne poty
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	Ból w obrębie zuchwy, bolesne skurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie siły mięśniowej
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	Krwiomocz, białkomocz, zmniejszenie klirensu kreatyniny, dyzuria
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Gorączka, osłabienie, +ospałość, zła tolerancja temperatury	Zapalenie błon śluzowych, ból kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, +gorączka, reakcja w miejscu podania wlewu dożylnego, ból w miejscu podania wlewu dożylnego, ból w miejscu podania wstrzyknięcia
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	Stłuczenie

+ W przypadku każdego określenia częstość występowania oparto na działaniach niepożądanych we wszystkich stopniach nasilenia. W przypadku określeń oznaczonych symbolem „+” częstość występowania oparto na działaniach niepożądanych o III i IV stopniu nasilenia. Działania niepożądane uporządkowano według największej częstości występowania stwierdzonej w którymkolwiek z najważniejszych badań dotyczących skojarzonego stosowania omawianego produktu leczniczego.

Okres po wprowadzeniu produktu do obrotu:

W okresie porejestacyjnym stwierdzono następujące dodatkowe ciężkie działania niepożądane:

- Bardzo rzadko: zwichnięcie kanalikula łzowego

- Bardzo rzadko: podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki niewydolności wątroby i cholestatycznego zapalenia wątroby
- Bardzo rzadko: migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes* i rzadkoskurcz.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół ręka-stopa (patrz punkt 4.4):

Dla dawki kapecytabiny wynoszącej 1250 mg/m² dwa razy na dobę podawanej od 1. do 14. dnia 3-tygodniowego cyklu leczenia częstość występowania zespołu ręka-stopa o dowolnym stopniu nasilenia w badaniach, w których kapecytabinę stosowano w monoterapii, wyniosła 53-60% (wspomniane badania obejmowały badania dotyczące stosowania kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, w leczeniu przerzutowego raka jelita grubego i w leczeniu raka piersi), natomiast częstość występowania tego zespołu w grupie otrzymującej kapecytabinę w skojarzeniu z docetakselem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi wyniosła 63%. Dla dawki kapecytabiny wynoszącej 1000 mg/m² dwa razy na dobę podawanej od 1. do 14. dnia 3-tygodniowego cyklu leczenia częstość występowania zespołu ręka-stopa o dowolnym stopniu nasilenia, kiedy kapecytabinę stosowano w skojarzeniu, wyniosła 22-30%.

W metaanalizie 14 badań klinicznych obejmującej dane dotyczące ponad 4700 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnorodnych wskazaniach (rak okrężnicy, rak jelita grubego, rak żołądka i rak piersi) zespół ręka-stopa (o dowolnym stopniu nasilenia) wystąpił u 2066 (43%) pacjentów po czasie od rozpoczęcia stosowania kapecytabiny, którego mediana wynosiła 239 dni (95% CI: 201-288). We wszystkich tych badaniach łącznie następujące współzmiennie wykazywały statystycznie znamienne związki ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopa: zwiększenie dawki początkowej kapecytabiny (w gramach), zmniejszenie dawki skumulowanej kapecytabiny (0,1*kg), zwiększenie względnej intensywności dawki w pierwszych sześciu tygodniach, wydłużenie czasu trwania badanego leczenia (w tygodniach), wydłużenie wieku (w odstępach co 10 lat), płeć żeńska, dobry wyjściowy stan ogólny oceniany na skali ECOG (0 punktów wobec ≥ 1 punktu).

Biegunka (patrz punkt 4.4):

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla może wywoływać biegunkę; stwierdzano ją nawet u 50% pacjentów.

W metaanalizie 14 badań klinicznych obejmującej dane dotyczące ponad 4700 pacjentów leczonych kapecytabiną stwierdzono, że wzięwszy pod uwagę wszystkie te badania łącznie, następujące współzmiennie wykazywały statystycznie znamienne związki ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększenie dawki początkowej kapecytabiny (w gramach), wydłużenie czasu trwania badanego leczenia (w tygodniach), zwiększenie wieku (w odstępach co 10 lat) oraz płeć żeńska. Następujące współzmiennie z kolei wykazywały statystycznie znamienne związki ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększenie skumulowanej dawki kapecytabiny (0,1*kg) i zwiększenie względnej intensywności dawki w pierwszych sześciu tygodniach.

Działanie kardi toksyczne (patrz punkt 4.4):

Opierając się na analizie połączonych w jedną pulę danych dotyczących bezpieczeństwa z 7 badań klinicznych obejmujących łącznie 949 pacjentów (2 badań klinicznych III fazy i 5 badań klinicznych II fazy, dotyczących leczenia przerzutowego raka jelita grubego i przerzutowego raka piersi) stwierdzono, że oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5 następujące działania niepożądane występujące z częstością poniżej 0,1% wiązały się ze stosowaniem produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii: kardiomiopatia, niewydolność serca, nagły zgon sercowy i dodatkowe skurcze komorowe.

Encefalopatia:

Opierając się na analizie połączonych w jedną pulę danych dotyczących bezpieczeństwa z 7 badań klinicznych stwierdzono, że oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5 ze stosowaniem produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii wiązało się też występowanie encefalopatii z częstością poniżej 0,1%.

d. Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2):

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów w wieku 60 lat i starszych, otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w monoterapii oraz analiza danych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w skojarzeniu z docetakselem wykazała – w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 60 lat – zwiększenie częstości występowania związanych z zastosowanym leczeniem działań niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia oraz związanych z zastosowanym leczeniem ciężkich działań niepożądanych. U pacjentów w wieku 60 lat i starszych otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w skojarzeniu z docetakselem stwierdzono też więcej przypadków wcześniejszego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych niż u pacjentów w wieku poniżej 60 lat.

W metaanalizie 14 badań klinicznych obejmującej dane dotyczące ponad 4700 pacjentów, leczonych kapecytabiną stwierdzono, że wzięwszy pod uwagę wszystkie te badania łącznie, zwiększenie wieku (w odstępach co 10 lat) wykazywało statystycznie znamiennej związek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu ręka-stopą i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju neutropenii.

Płeć

W metaanalizie 14 badań klinicznych obejmującej dane dotyczące ponad 4700 pacjentów leczonych kapecytabiną stwierdzono, że wzięwszy pod uwagę wszystkie te badania łącznie, płeć żeńska wykazywała statystycznie znamiennej związek ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zespołu ręka-stopą i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju neutropenii.

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

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w monoterapii (rak jelita grubego) ze stwierdzanym na początku leczenia zaburzeniem czynności nerek wykazała – w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek – zwiększenie częstości występowania związanych z zastosowanym leczeniem działań niepożądanych o III i IV stopniu nasilenia [36% u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (n = 268), 41% u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (n = 257) i 54% u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (n = 59)] (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stwierdzono zwiększoną częstość zmniejszenia dawki (44%) w porównaniu do pacjentów bez zaburzenia czynności nerek (33%) i pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (32%), a także zwiększoną częstość przypadków wcześniejszego przerwania leczenia (21% pacjentów przerwało leczenie w pierwszych dwóch cyklach) w porównaniu do pacjentów bez zaburzenia czynności nerek (5%) i w porównaniu do pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (8%).

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania obejmują nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie błon śluzowych, podrażnienie przewodu pokarmowego i krwawienie z przewodu pokarmowego oraz zahamowanie szpiku kostnego. Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie lecznicze i podtrzymujące, których celem jest zwalczanie objawów klinicznych i zapobieganie ewentualnym powikłaniom.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki (antymetabolity), kod ATC: L01BC06

Kapecytabina to niewykazujący właściwości cytostatycznych fluoropirymidyny karbaminian, będący przeznaczonym do podawania doustnego prekursorem posiadającego właściwości cytostatyczne 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina ulega aktywacji w kilku następujących jedna po drugiej

reakcjach enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym katalizujący ostatni etap przekształcenia kapecytabiny do 5-FU – fosforylaza tymidynowa (TP) – występuje nie tylko w tkankach nowotworowych, ale też – choć zwykle w mniejszych ilościach – w tkankach zdrowych. Na modelach heterotransplantacji ludzkich komórek nowotworowych wykazano synergistyczne działanie kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem, które może mieć związek ze zwiększeniem ekspresji fosforylasy tymidynowej przez docetaksel.

Istnieją dowody na to, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym blokuje reakcję metylacji kwasu dezoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, hamując tym samym syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA). Wbudowanie 5-FU prowadzi też do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórek, wpływ 5-FU może polegać na wywoływaniu niedoboru tymidyny prowadzącego do zaburzonego wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są najbardziej wyrażone w komórkach, które szybciej się dzielą i w których tempo metabolizmu 5-FU jest większe.

Rak okrężnicy i rak jelita grubego:

Stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy z udziałem pacjentów z rakiem okrężnicy w III stopniu zaawansowania klinicznego (stopniu zaawansowania C wg klasyfikacji Dukesa) potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie XACT; M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy Capecitabine Cipla (stosowany w dawce 1250 mg/m² dwa razy na dobę, przez 2 tygodnie z tygodniowym okresem przerwy, czyli w cyklach 3-tygodniowych, przez 24 tygodnie) lub grupy otrzymującej 5-FU i leukoworynę (LV) (schemat Kliniki Mayo: LV w dawce 20 mg/m² w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 425 mg/m² w bolusie dożylnym – od 1. do 5. dnia, co 28 dni, przez 24 tygodnie). Produkt leczniczy Capecitabine Cipla okazał się co najmniej równoważny stosowanemu dożylnie schematowi 5-FU/LV, jeżeli chodzi o przeżycia wolne od choroby (DFS, *disease-free survival*) w populacji zgodnej z protokołem (populacji PP, *per-protocol population*) [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 0,92; 95% CI: 0,80-1,06]. W całej zrandomizowanej populacji testy dla różnicy pomiędzy produktem leczniczym Capecitabine Cipla a schematem 5-FU/LV wykazały HR o wartości 0,88 (95% CI: 0,77-1,01; p = 0,068) dla DFS i 0,86 (95% CI: 0,74-1,01; p = 0,060) dla przeżyć ogółem (OS, *overall survival*). Mediana czasu obserwacji w momencie wykonywania wspomnianej analizy wyniosła 6,9 roku. W zaplanowanej z góry analizie wieloczynnikowej Coksa wykazano przewagę produktu leczniczego Capecitabine Cipla nad schematem 5-FU/LV w bolusie. W planie analizy statystycznej wytypowano następujące czynniki do uwzględnienia we wspomnianym modelu: wiek, czas od zabiegu chirurgicznego do randomizacji, płeć, wyjściowe stężenie CEA, wyjściowy stan węzłów chłonnych oraz kraj. W całej zrandomizowanej populacji stwierdzono przewagę produktu leczniczego Capecitabine Cipla nad schematem 5-FU/LV pod względem DFS (HR 0,849; 95% CI: 0,739-0,976; p = 0,0212) i OS (HR 0,828; 95% CI: 0,705-0,971; p = 0,0203).

Stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla w skojarzeniu w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy z udziałem pacjentów z rakiem okrężnicy w III stopniu zaawansowania klinicznego (stopniu zaawansowania C wg klasyfikacji Dukesa) potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w skojarzeniu z oksaliplatyną (schemat XELOX) w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie NO16968). W badaniu tym 944 pacjentów zrandomizowano do grupy, w której stosowano – w 3-tygodniowych cyklach przez 24 tygodnie – produkt leczniczy Capecitabine Cipla (w dawce 1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z tygodniowym okresem przerwy) w skojarzeniu z oksaliplatyną (w dawce 130 mg/m² w 2-godzinnym wlewie dożylnym w 1. dniu cyklu leczenia co 3 tygodnie), a 942 pacjentów zrandomizowano do grupy, w której stosowano 5-FU i LV w bolusie dożylnym. W analizie pierwotnej DFS w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (populacji ITT, *intent-to-treat population*) schemat XELOX okazał się znamienne lepszy od schematu 5-FU/LV (HR 0,80; 95% CI: 0,69-0,93; p = 0,0045). Odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 71% dla schematu XELOX i 67% dla schematu 5-FU/

LV. Analiza pobocznego punktu końcowego badania, którym były przeżycia wolne od nawrotu choroby (RFS, *relapse-free survival*), dodatkowo wzmocniła te wyniki, wykazując HR 0,78 (95% CI: 0,67-0,92; $p = 0,0024$) dla schematu XELOX w porównaniu ze schematem 5-FU/LV. W przypadku schematu XELOX wykazano trend w kierunku przewagi w zakresie OS przy HR wynoszącym 0,87 (95% CI: 0,72-1,05; $p = 0,1486$), co przekłada się na 13% zmniejszenie ryzyka zgonu. Odsetek 5-letnich przeżyć ogółem wyniósł 78% dla schematu XELOX i 74% dla schematu 5-FU/LV. Dane dotyczące skuteczności oparto na czasie obserwacji, którego mediana wyniosła 59 miesięcy dla OS i 57 miesięcy dla DFS. Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był większy w grupie poddawanej leczeniu schematem wielolekowym XELOX (21%) niż w grupie poddawanej leczeniu schematem 5-FU/LV (9%) (wyniki dla populacji ITT).

Stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami

Dane z dwóch identycznie skonstruowanych wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych III fazy (badania SO14695 i badania SO14796) potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. W badaniach tych 603 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy Capecitabine Cipla (w dawce 1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z tygodniowym okresem przerwy, czyli w cyklach 3-tygodniowych). 604 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej 5-FU i leukoworynę (schemat Kliniki Mayo: LV w dawce 20 mg/m² w bolusie dożylnym, a następnie 5-FU w dawce 425 mg/m² w bolusie dożylnym – od 1. do 5. dnia, co 28 dni). Odsetek odpowiedzi obiektywnych ogółem w populacji wszystkich pacjentów zrandomizowanych (wg oceny badacza) wyniósł 25,7% dla produktu leczniczego Capecitabine Cipla i 16,7% dla schematu Kliniki Mayo ($p < 0,0002$). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 140 dni w przypadku produktu leczniczego Capecitabine Cipla i 144 dni w przypadku schematu Kliniki Mayo. Mediana czasu przeżycia wyniosła 392 dni w przypadku produktu leczniczego Capecitabine Cipla i 391 dni w przypadku schematu Kliniki Mayo. Aktualnie brak jakichkolwiek danych porównawczych dotyczących stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii w leczeniu raka jelita grubego i stosowania schematów wielolekowych w leczeniu pierwszego rzutu.

Stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla w skojarzeniu w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami.

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (badanie NO16966) potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu przerzutowego raka jelita grubego. Badanie to składało się z dwóch części: 1) pierwszej części, w której 634 pacjentów zrandomizowano do dwóch grup równoległych – jednej, leczonej wg schematu XELOX, i drugiej, leczonej wg schematu FOLFOX-4, oraz 2) drugiej części, prowadzonej w układzie czynnikowym 2 × 2, w której 1401 pacjentów zrandomizowano do jednej z czterech grup równoległych: jednej, leczonej wg schematu XELOX plus placebo, drugiej, leczonej wg schematu FOLFOX-4 plus placebo, trzeciej, leczonej wg schematu XELOX plus bewacyzumab, i czwartej, leczonej wg schematu FOLFOX-4 plus bewacyzumab. Poszczególne schematy leczenia opisano w tabeli 6.

Tabela 6. Schematy leczenia zastosowane w badaniu NO16966 (przerzutowy rak jelita grubego)

	Lek	Dawka początkowa	Schemat dawkowania
FOLFOX-4 albo FOLFOX-4 + bewacyzumab	Oksaliplatyna	85 mg/m ² <i>iv.</i> przez 2 h	Oksaliplatyna w 1. dniu co 2 tygodnie Leukoworyna w 1. i 2. dniu co 2 tygodnie 5-Fluorouracyl w bolusie, a następnie wlewie dożylnym w 1. i 2. dniu co 2 tygodnie
	Leukoworyna	200 mg/m ² <i>iv.</i> przez 2 h	
	5-Fluorouracyl	400 mg/m ² w bolusie dożylnym, a następnie 600 mg/m ² we wlewie dożylnym przez 22 h	
	Placebo albo bewacyzumab	5 mg/kg <i>iv.</i> przez 30-90 min	W 1. dniu przed schematem FOLFOX-4 co 2 tygodnie
XELOX albo XELOX + bewacyzumab	Oksaliplatyna	130 mg/m ² <i>iv.</i> przez 2 h	Oksaliplatyna w 1. dniu co 3 tygodnie Kapecytabina <i>po.</i> dwa razy na dobę przez 2 tygodnie (a następnie tydzień przerwy)
	Kapecytabina	1000 mg/m ² <i>po.</i> dwa razy na dobę	
	Placebo albo bewacyzumab	7,5 mg/kg <i>iv.</i> przez 30-90 min	W 1. dniu przed schematem XELOX co 3 tygodnie
5-Fluorouracyl: wstrzyknięcie dożylne w bolusie natychmiast po podaniu leukoworyny			

W całościowym porównaniu wykazano, że skuteczność w grupach leczonych wg schematu XELOX nie była gorsza od skuteczności w grupach leczonych wg schematu FOLFOX-4, jeżeli chodzi o przeżycia wolne od progresji choroby (PFS, *progression-free survival*) w populacji pacjentów kwalifikujących się do oceny oraz w populacji ITT (patrz tabela 7). Wyniki te wskazują na równoważność schematu XELOX i schematu FOLFOX-4, jeżeli chodzi o OS (patrz tabela 7). Jedną z założonych z góry analiz eksploracyjnych było porównanie stosowania schematu XELOX plus bewacyzumab ze stosowaniem schematu FOLFOX-4 plus bewacyzumab. W tym porównaniu podgrup schemat XELOX plus bewacyzumab okazał się podobny do schematu FOLFOX-4 plus bewacyzumab pod względem PFS (HR 1,01; 97,5% CI: 0,84-1,22). Mediana czasu obserwacji w momencie wykonywania analiz pierwotnych w populacji ITT wyniosła 1,5 roku; w tabeli 7 uwzględniono też dane z analiz przeprowadzonych po dodatkowym roku obserwacji. Analiza PFS w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników generalnej analizy PFS i OS: HR dla porównania schematu XELOX ze schematem FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI: 1,07-1,44. Choć analizy wrażliwości wykazują, że różnice w schematach leczenia i momencie oceny stopnia zaawansowania nowotworu wpływają na wyniki analizy PFS w trakcie leczenia, to nie udało się jednak znaleźć pełnego wyjaśnienia dla uzyskanych wyników.

Tabela 7. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w analizie „non-inferiority” w badaniu 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 wystąpienia danego zdarzenia (dni)		HR (97,5% CI)
Parametr: przeżycia wolne od progresji choroby (PFS)			
EPP	241	259	1,05 (0,94-1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93-1,16)
Parametr: przeżycia ogółem (OS)			
EPP	577	549	0,97 (0,84-1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83-1,12)
DODATKOWY ROK OBSERWACJI			
Populacja	Mediana czasu wystąpienia danego zdarzenia (dni)		HR (97,5% CI)
Parametr: przeżycia wolne od progresji choroby (PFS)			
EPP	242	259	1,02 (0,92-1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91-1,12)
Parametr: przeżycia ogółem (OS)			
EPP	600	594	1,00 (0,88-1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88-1,12)

*) EPP – populacja pacjentów kwalifikujących się do oceny (*eligible patient population*)

**) ITT – populacja zgodna z zamiarem leczenia (*intent-to-treat population*)

Dane uzyskane w randomizowanym badaniu kontrolowanym III fazy (badaniu CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w dawce początkowej wynoszącej 1000 mg/m² przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem jako leczenia pierwszego wyboru pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. W badaniu tym 820 pacjentów zrandomizowano do grupy poddawanej leczeniu sekwencyjnemu (n = 410) lub grupy poddawanej leczeniu skojarzonemu (n = 410). Leczenie sekwencyjne polegało na leczeniu pierwszego wyboru za pomocą produktu leczniczego Capecitabine Cipla (w dawce 1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni), leczeniu drugiego wyboru za pomocą irynotekanu (w dawce 350 mg/m² w pierwszym dniu cyklu) oraz leczeniu trzeciego wyboru za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z oksaliplatyną (w dawce 130 mg/m² w pierwszym dniu cyklu). Leczenie skojarzone polegało na leczeniu pierwszego wyboru za pomocą produktu leczniczego Capecitabine Cipla (w dawce 1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z irynotekaniem (w dawce 250 mg/m² w pierwszym dniu cyklu) (schemat XELIRI) oraz leczeniu drugiego wyboru za pomocą kapecytabiny (w dawce 1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) podawanej w skojarzeniu z oksaliplatyną (w dawce 130 mg/m² w pierwszym dniu cyklu). Wszystkie cykle leczenia prowadzone były w rytmie co 3 tygodnie. W leczeniu pierwszego wyboru mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (populacji ITT) wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI: 5,1-6,2 miesiąca) w przypadku stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii i 7,8 miesiąca (95% CI: 7,0-8,3 miesiąca) w przypadku schematu XELIRI (p = 0,0002).

Dane uzyskane z analizy w toku przeprowadzonej w ramach wielośrodkowego, randomizowanego badania kontrolowanym II fazy (badani AIO KRK 0604) potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w dawce początkowej wynoszącej 800 mg/m² przez 2 tygodnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego wyboru pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. W ramach omawianego badania 115 pacjentów zrandomizowano do grupy leczonej produktem leczniczym Capecitabine Cipla w skojarzeniu z irynotekaniem (schemat XELIRI) i bewacyzumabem (produkt leczniczy Capecitabine Cipla w dawce 800 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, następnie siedmiodniowy okres bez stosowania leku; irynotekan w dawce 200 mg/m² w 30-minutowym wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie; bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie), a 118 zrandomizowano do grupy leczonej produktem leczniczym Capecitabine Cipla w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem (produkt leczniczy Capecitabine Cipla w dawce 1000 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, następnie siedmiodniowy okres bez stosowania leku; oksaliplatyna w dawce 130 mg/m² w dwugodzinnym wlewie dożylnym w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie; bewacyzumab w dawce 7,5 mg/m² we wlewie dożylnym trwającym od 30 do 90 minut w pierwszym dniu cyklu co 3 tygodnie). Odsetek przeżyć wolnych od progresji choroby w 6. miesiącu w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (populacji ITT) wyniósł 80% w grupie poddawanej leczeniu schematem XELIRI plus bewacyzumab i 74% w grupie poddawanej leczeniu schematem XELOX plus bewacyzumab. Ogólny odsetek odpowiedzi (czyli suma odsetka odpowiedzi całkowitych i odsetka odpowiedzi częściowych) wyniósł 45% w grupie poddawanej leczeniu schematem XELIRI plus bewacyzumab i 47% w grupie poddawanej leczeniu schematem XELOX plus bewacyzumab.

Stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla w skojarzeniu jako leczenia drugiego wyboru raka jelita grubego z przerzutami

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (badanie NO16967) potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w skojarzeniu z oksaliplatyną w leczeniu drugiego wyboru raka jelita grubego z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których uprzednio w ramach leczenia pierwszego wyboru stosowano irynotekan w skojarzeniu ze schematem zawierającym pochodną fluoropirymidyny, zrandomizowano do grupy leczonej wg schematu XELOX albo grupy leczonej wg schematu FOLFOX-4. Schematy XELOX i FOLFOX-4 (bez dodatku placebo czy bewacyzumabu) opisano w tabeli 6. Wykazano niemniejszą skuteczność schematu XELOX w porównaniu ze schematem FOLFOX-4 pod względem wpływu na PFS w populacji PP i populacji ITT (patrz tabela 8). Wyniki te wskazują na równoważność schematu XELOX i schematu FOLFOX-4, jeżeli chodzi o OS (patrz tabela 8). Mediana czasu obserwacji w momencie wykonywania analiz pierwotnych w populacji ITT wyniosła 2,1 roku; w tabeli 8 uwzględniono też dane z analiz przeprowadzonych po dodatkowych 6 miesiącach obserwacji.

Tabela 8. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w analizie „non-inferiority” w badaniu NO16967

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

*) PP – populacja zgodna z protokołem (*per-protocol population*)

**) ITT – populacja zgodna z zamiarem leczenia (*intent-to-treat population*)

Zaawansowany rak żołądka:

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla jako leczenia pierwszego wyboru u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka (badanie ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy Capecitabine Cipla (w dawce 1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z tygodniowym okresem przerwy) albo do grupy otrzymującej cisplatynę (w dawce 80 mg/m² w 2-godzinny wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Z kolei 156 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej 5-FU (w dawce 800 mg/m² na dobę we wlewie ciągłym od 1. do 5. dnia co 3 tygodnie) i cisplatynę (w dawce 80 mg/m² w 2-godzinny wlewie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie). Produkt leczniczy Capecitabine Cipla stosowany w skojarzeniu z cisplatyną okazał się co najmniej równoważny 5-fluorouracylowi stosowanemu w skojarzeniu z cisplatyną, jeżeli chodzi o PFS w populacji PP (HR 0,81; 95% CI: 0,63-1,04). Mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca w przypadku produktu leczniczego Capecitabine Cipla stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną oraz 5,0 miesiąca w przypadku 5-FU stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną. Wartość HR dla czasu przeżycia (OS) była podobna do wartości HR dla PFS (HR 0,85; 95% CI: 0,64-1,13). Mediana czasu przeżycia wyniosła 10,5 miesiąca w przypadku produktu leczniczego Capecitabine Cipla stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną oraz 9,3 miesiąca w przypadku 5-FU stosowanego w skojarzeniu z cisplatyną.

Dane z randomizowanego, wielośrodkowego badania klinicznego III fazy porównującego stosowanie kapecytabiny ze stosowaniem 5-FU i stosowanie oksaliplatyny ze stosowaniem cisplatyny

u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla jako leczenia pierwszego wyboru u pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka (badanie REAL-2). W badaniu tym 1002 pacjentów zrandomizowano w układzie czynnikowym 2×2 do jednej z następujących grup równoległych:

- grupy leczonej wg schematu ECF: epirubicyna (w dawce 50 mg/m^2 w bolusie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie), cisplatyna (w dawce 60 mg/m^2 w 2-godzinym wlewie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie) i 5-FU (w dawce 200 mg/m^2 na dobę we wlewie ciągłym podawanym przez dostęp centralny);
- grupy leczonej wg schematu ECX: epirubicyna (w dawce 50 mg/m^2 w bolusie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie), cisplatyna (w dawce 60 mg/m^2 w 2-godzinym wlewie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie) i produkt leczniczy Capecitabine Cipla (w dawce 625 mg/m^2 dwa razy na dobę we wlewie ciągłym);
- grupy leczonej wg schematu EOF: epirubicyna (w dawce 50 mg/m^2 w bolusie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie), oksaliplatyna (w dawce 130 mg/m^2 w 2-godzinym wlewie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie) i 5-FU (w dawce 200 mg/m^2 na dobę we wlewie ciągłym podawanym przez dostęp centralny);
- grupy leczonej wg schematu EOX: epirubicyna (w dawce 50 mg/m^2 w bolusie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie), oksaliplatyna (w dawce 130 mg/m^2 w 2-godzinym wlewie dożylnym w 1. dniu co 3 tygodnie) i produkt leczniczy Capecitabine Cipla (w dawce 625 mg/m^2 dwa razy na dobę we wlewie ciągłym).

Analizy pierwotne skuteczności w populacji PP wykazały co najmniej taką samą skuteczność pod względem wpływu na OS dla schematów zawierających kapecytabinę w porównaniu ze schematami zawierającymi 5-FU (HR 0,86; 95% CI: 0,80-0,99) i dla schematów zawierających oksaliplatynę w porównaniu ze schematami zawierającymi cisplatynę (HR 0,92; 95% CI: 0,80-1,10). Mediana OS wyniosła 10,9 miesiąca w przypadku schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 miesiąca w przypadku schematów zawierających 5-FU. Mediana OS wyniosła 10,0 miesiąca w przypadku schematów zawierających cisplatynę oraz 10,4 miesiąca w przypadku schematów zawierających oksaliplatynę.

Produkt leczniczy Capecitabine Cipla stosowano też w skojarzeniu z oksaliplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla wskazują, że wykazuje on aktywność w zaawansowanym raku żołądka.

Rak okrężnicy, rak jelita grubego i zaawansowany rak żołądka — metaanaliza

Metaanaliza sześciu badań klinicznych (badań SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967 i M17032) wskazuje na zasadność zamiany 5-FU produktem leczniczym Capecitabine Cipla w monoterapii i leczeniu skojarzonym nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. W analizie zbiorczej uwzględniono 3097 pacjentów leczonych wg schematów zawierających produkt leczniczy Capecitabine Cipla oraz 3074 pacjentów leczonych wg schematów zawierających 5-FU. Mediana OS wyniosła 703 dni (95% CI: 671-745) w przypadku schematów zawierających produkt leczniczy Capecitabine Cipla i 683 dni (95% CI: 646-715) w przypadku schematów zawierających 5-FU. Wartość HR dla OS wyniosła 0,94 (95% CI: 0,89-1,00; $p = 0,0489$), wskazując na przewagę schematów zawierających produkt leczniczy Capecitabine Cipla nad schematami zawierającymi 5-FU.

Rak piersi:

Leczenie skojarzone za pomocą produktu leczniczego Capecitabine Cipla i docetakselu w miejscowo zaawansowanym lub raku piersi z przerzutami

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdza zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu chemioterapii obejmującej stosowanie antybiotyku antracyklinowego. W badaniu tym 255 chorych zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt leczniczy Capecitabine Cipla (w dawce 1250 mg/m^2 dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z tygodniowym okresem przerwy) oraz docetaksel (w dawce 75 mg/m^2 w godzinym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Z kolei 256 chorych zrandomizowano do grupy otrzymującej wyłącznie docetaksel (w dawce 100 mg/m^2 w godzinym wlewie dożylnym co 3 tygodnie). Stwierdzono lepsze wyniki w zakresie przeżyć w grupie otrzymującej produkt leczniczy

Capecitabine Cipla stosowany w skojarzeniu z docetakselem ($p = 0,0126$). Mediana czasu przeżycia wyniosła 442 dni w przypadku produktu leczniczego Capecitabine Cipla stosowanego w skojarzeniu z docetakselem i 352 dni w przypadku samego docetakselu. Odsetek odpowiedzi obiektywnych ogółem w populacji wszystkich chorych zrandomizowanych (wg oceny badacza) wyniósł 41,6% dla produktu leczniczego Capecitabine Cipla stosowanego w skojarzeniu z docetakselem i 29,7% dla samego docetakselu ($p = 0,0058$). Stwierdzono lepsze wyniki w zakresie czasu do progresji choroby w grupie otrzymującej produkt leczniczy Capecitabine Cipla stosowany w skojarzeniu z docetakselem ($p < 0,0001$). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 186 dni w przypadku produktu leczniczego Capecitabine Cipla stosowanego w skojarzeniu z docetakselem i 128 dni w przypadku samego docetakselu.

Stosowanie produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii po niepowodzeniu leczenia taksanami, niepowodzeniu chemioterapii zawierającej antybiotyk antracyklinowy lub w przypadku chorych, u których stosowanie antybiotyków antracyklinowych nie jest wskazane

Dane z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych II fazy potwierdzają zasadność stosowania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w monoterapii w leczeniu chorych po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami chemioterapii zawierającymi antybiotyk antracyklinowy bądź w przypadkach, w których dalsze leczenie antybiotykem antracyklinowym nie jest wskazane. W badaniach tych 236 chorych otrzymywało produkt leczniczy Capecitabine Cipla (w dawce 1250 mg/m^2 dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z tygodniowym okresem przerwy). Odsetek odpowiedzi obiektywnych ogółem (wg oceny badacza) wyniósł 20% (pierwsze badanie) i 25% (drugie badanie). Mediana czasu do progresji choroby wyniosła odpowiednio 93 i 98 dni. Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 384 i 373 dni.

Wszystkie wskazania:

W metaanalizie 14 badań klinicznych obejmującej dane dotyczące ponad 4700 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Capecitabine Cipla w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnorodnych wskazaniach (rak okrężnicy, rak jelita grubego, rak żołądka i rak piersi) stwierdzono, że u pacjentów, u których doszło do rozwoju zespołu ręka-stopa czas przeżycia ogółem był dłuższy niż u pacjentów, u których nie doszło do rozwoju tego zespołu chorobowego: mediana OS u tych pierwszych wyniosła 1100 dni (95% CI: 1007-1200), a u tych drugich 691 dni (95% CI: 638-754) przy HR wynoszącym 0,61 (95% CI: 0,56-0,66).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę kapecytabiny oceniano w zakresie dawek od 502 do $3514 \text{ mg/m}^2/\text{dobę}$. Wartości parametrów farmakokinetycznych kapecytabiny, 5'-deoksy-5-fluorocytydyny (5'-DFCR) i 5'-deoksy-5-fluorourydyny (5'-DFUR) oznaczane w 1. i 14. dniu były podobne. Wartość AUC dla 5-FU w 14. dniu była 30-35% wyższa. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę metabolitu czynnego zmniejszenie dawki kapecytabiny prowadzi do dużo bardziej zmniejszonej ekspozycji ogólnoustrojowej na 5-FU aniżeli wynikałoby to z proporcjonalności dawki.

Wchłanianie: po podaniu doustnym wchłanianie kapecytabiny wchłania się szybko i w dużym stopniu, po czym ulega w dużym stopniu przemianie do metabolitów: 5'-DFCR i 5'-DFUR. Przyjmowanie omawianego produktu leczniczego z pokarmem zmniejsza tempo wchłaniania kapecytabiny, lecz tylko nieznacznie wpływa na AUC 5'-DFUR i AUC powstającego z 5'-DFUR metabolitu, którym jest 5-FU. Po dawce 1250 mg/m^2 , w 14. dniu stosowania, w przypadku podania po przyjęciu pokarmu, maksymalne stężenie w osoczu (C_{\max} w $\mu\text{g/ml}$) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiło odpowiednio: 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 i 5,46. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{\max} w godzinach) wynosił odpowiednio 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 i 3,34. Wartości AUC_{0-∞} w $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ wyniosły odpowiednio: 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 i 36,3.

Stopień wiązania z białkami osocza: w badaniach *in vitro* próbek pobranych od ludzi ustalono, że stopień wiązania kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU z białkami osocza, głównie z albuminami, wynosi odpowiednio: 54%, 10%, 62% i 10%.

Metabolizm: kapecytabina w pierwszym etapie jest przekształcana w wątrobie przez karboksyloesterazę do 5'-DFCR, który następnie jest przekształcany do 5'-DFUR przez deaminazę cytydynową, która głównie występuje w wątrobie i tkankach nowotworowych. Następnie, pod wpływem fosforylasy tymidynowej (TP), dochodzi do aktywacji katalitycznej 5'-DFUR. Enzymy katalizujące wspomnianą aktywację katalityczną występują nie tylko w tkankach nowotworowych, ale też – choć zwykle w mniejszych ilościach – w tkankach zdrowych. Sekwencyjna biotransformacja enzymatyczna kapecytabiny do 5-FU prowadzi do większych stężeń w tkankach nowotworowych. W przypadku raków jelita grubego powstawanie 5-FU wydaje się zachodzić przede wszystkim w komórkach podścieliska nowotworu. U pacjentów z rakiem jelita grubego stwierdzono, że po podaniu kapecytabiny stosunek stężenia 5-FU w tkance nowotworowej do stężenia w tkankach przyległych wynosi 3,2 (zakres: 0,9-8,0). Stosunek stężenia 5-FU w tkance nowotworowej do stężenia w osoczu wyniósł 21,4 (zakres: 3,9-59,9; n = 8), natomiast stosunek stężenia 5-FU w tkankach prawidłowych do stężenia w osoczu wyniósł 8,9 (zakres: 3,0-25,8; n = 8). Przeprowadzono pomiar aktywności fosforylasy tymidynowej i stwierdzono, że jest ona 4 razy większa w ognisku pierwotnym raka jelita grubego niż w przylegających tkankach prawidłowych. W badaniach immunohistochemicznych wykazano, że fosforylaza tymidyny występuje głównie w komórkach podścieliska nowotworu.

5-FU ulega dalszemu katabolizmowi pod wpływem dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) do dużo mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH₂). Następnie pierścień pirymidynowy ulega otwarciu przez dihydropirymidynazę, wskutek czego powstaje kwas 5-fluoro-ureidopropionowy (FUPA). Następnie FUPA ulega przekształceniu pod wpływem β-ureidopropionazy do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która zostaje wydalona w moczu. Reakcją zachodzącą z najmniejszą szybkością w całym opisanym szlaku jest reakcja katalizowana przez DPD. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększonej toksyczności kapecytabiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Eliminacja: 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 są wydalane głównie z moczem; 95,5% podanej dawki kapecytabiny stwierdza się w moczu. Wydalanie z kałem jest minimalne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym z moczem jest FBAL; stanowi on 57% podanej dawki. Około 3% podanej dawki ulega wydaleniowi w postaci niezmięnionej z moczem.

Leczenie skojarzone: W badaniach I fazy oceniających wpływ produktu leczniczego Capecitabine Cipla na farmakokinetykę docetakselu albo paklitakselu i *vice versa* nie stwierdzono, aby produkt leczniczy Capecitabine Cipla wpływał na farmakokinetykę docetakselu albo paklitakselu (C_{max} i AUC); nie stwierdzono też, aby docetaksel albo paklitaksel wpływały na farmakokinetykę 5'-DFUR.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów: Przeprowadzono analizę farmakokinetyczną w przypadku podawania produktu leczniczego Capecitabine Cipla w dawce 1250 mg/m² dwa razy na dobę 505 pacjentom z rakiem jelita grubego. Stwierdzono, że płeć, wyjściowa obecność lub nieobecność przerzutów w wątrobie, stan ogólny oceniany na skali Karnofsky'ego, całkowite stężenie bilirubiny, stężenie albumin w osoczu, aktywność AspAT i aktywność AlAT nie mają statystycznie znamiennego wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU ani FBAL.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów do tego narządu: Z badania farmakokinetycznego z udziałem pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby spowodowanym przerzutami do tego narządu stwierdzono, że biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU może ulegać zwiększeniu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: Z badania farmakokinetycznego z udziałem pacjentów z chorobą nowotworową z zaburzeniem czynności nerek od łagodnego do ciężkiego wynika brak dowodów na wpływ klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny wpływa na ekspozycję ogólnoustrojową na 5'-DFUR (35% wzrost AUC przy zmniejszeniu klirensu kreatyniny o 50%) i na FBAL (114% wzrost AUC przy zmniejszeniu klirensu kreatyniny o 50%). FBAL to metabolit niewykazujący aktywności antyproliferacyjnej.

Pacjenci w podeszłym wieku: W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27 do 86 lat), w tym 234 (46%) pacjentów w wieku 65 lat i starszych, można stwierdzić, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR czy 5-FU. Stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla FBAL z wiekiem (zwiększenie wieku o 20% prowadziło do zwiększenia AUC dla FBAL o 15%). Obserwowany wzrost jest najprawdopodobniej konsekwencją zmian czynności nerek.

Czynniki etniczne: W przypadku doustnego stosowania kapecytabiny w dawce 825 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni u Japończyków (n = 18) stwierdzano około 36% mniejsze wartości C_{max} i o 24% mniejsze wartości AUC dla kapecytabiny niż u pacjentów rasy białej (n = 22). U Japończyków stwierdzono też o około 25% mniejsze wartości C_{max} i o 34% mniejsze wartości AUC dla FBAL niż u pacjentów rasy białej. Nie wiadomo, jakie jest znaczenie kliniczne tych różnic. Nie stwierdzono znamienych różnic w ekspozycji na pozostałe metabolity (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących toksyczności wielokrotne codzienne podawanie dawek kapecytabiny makakom jawańskim i myszom prowadziło do typowych dla pochodnych fluoropirymidyny działań toksycznych w obrębie układu pokarmowego, limfoidalnego i krwiotwórczego. Działania te były odwracalne. W przypadku kapecytabiny stwierdzano też działania toksyczne w obrębie skóry przyjmujące postać zmian zwyrodnieniowo-wstecznych. Kapecytabina okazała się nie wywierać żadnych działań toksycznych w obrębie wątroby i OUN. Działanie kardiotoksyczne (przejawiające się np. wydłużeniem odstępu PR i QT) było wykrywalne u makaków jawańskich po dożylnym podaniu kapecytabiny (w dawce 100 mg/kg), jednak nie po wielokrotnym stosowaniu doustnym (w dawce 1379 mg/m²/dobę).

W przeprowadzonym na myszach dwuletnim badaniu rakotwórczości nie stwierdzono cech działania rakotwórczego kapecytabiny.

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności na myszach stwierdzono zależne od dawki przypadki resorpcji płodu i wpływu teratogennego. U małąp stwierdzano poronienia i obumarcia zarodków po dużych dawkach, jednak nie stwierdzono wpływu teratogennego.

Nie stwierdzono mutagennego działania kapecytabiny w badaniach *in vitro* na bakteriach (test Ames) ani komórkach ssaków (test mutacji genu chomika chińskiego V79/HPRT). Jednak podobnie do innych analogów nukleozydowych (np. 5-FU) kapecytabina wykazywała działanie klastogenne w badaniach na ludzkich limfocytach (*in vitro*); obserwowano też dodatni trend w wynikach testu mikrojąderkowego na szpiku kostnym myszy (*in vivo*).

Płodność

Podczas standardowych badań dotyczących płodności stwierdzono zaburzoną płodność u samic myszy, otrzymujących kapecytabinę; efekt ten był jednak odwracalny po przerwie w stosowaniu kapecytabiny. Ponadto w trakcie 13-tygodniowego badania stwierdzono zmiany zanikowe i zwyrodnieniowe w narządach rozrodczych samców myszy; efekty te były jednak odwracalne po zastosowaniu okresu, w którym kapecytabiny nie podawano.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Hypromeloza 6 cps

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry 04F54305 Pink o składzie :

Hypromeloza 15 cps

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol

Żelaza tlenek czerwony (E172)

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, w tekturowym pudełku.

150 mg: 10, 60 tabletek powlekanych

500 mg: 4, 120 tabletki powlekane

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cipla UK Ltd.
The Old Post House,
Heath Road,
Weybridge,
Surrey, KT13 8TS,
Wielka Brytania

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

20961

20962

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

15 Feb 2013

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

11/2013