

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Capecitabine Actavis, 150 mg, tabletki powlekane
Capecitabine Actavis, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Capecitabine Actavis, 150 mg
Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 12,3 mg laktozy jednowodnej.

Capecitabine Actavis, 500 mg
Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg kapecytabiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 41 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Capecitabine Actavis, 150 mg
Różowe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe (około 11,1 mm x 5,6 mm), z wytłoczeniem „150” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Capecitabine Actavis, 500 mg
Różowe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe (około 17,1 mm x 8,1 mm), z wytłoczeniem „500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Kapecytabina jest wskazana w leczeniu chorych na raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Kapecytabina jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w schematach zawierających pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kapecytabina powinna być przepisywana tylko przez wykwalifikowanych lekarzy, doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w pierwszym cyklu leczenia. Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpi postęp choroby lub objawy znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu leczniczego Capecitabine Actavis w zależności od powierzchni ciała pacjenta dla dawek początkowych 1250 mg/m² pc. oraz 1000 mg/m² pc. 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 jelita grubego, okrężnicy i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc., podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez łączny okres 6 miesięcy.

Leczenie skojarzone

Rak okrężnicy, 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 początkowa dawka kapecytabiny wynosi 800 mg/m² pc. podawana dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc. w 1. dniu. Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego bewacyzumabu nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z oksaliplatyną, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego oksaliplatyny. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.

Rak piersi

W przypadku skojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

Obliczanie dawki produktu leczniczego Capecitabine Actavis

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

Dawka 1250 mg/m ² pc. (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1250 mg/m ² pc.	Liczba tabletek zawierających dawkę jednorazową 150 mg i (lub) 500 mg (dawkę należy przyjąć rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m ² pc.	Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m ² pc.
Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka jednorazowa (mg)	150 mg	500 mg	Dawka jednorazowa (mg)	Dawka jednorazowa (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 wynoszącej 1000 mg/m² pc.

Dawka 1000 mg/m ² pc. (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1000 mg/m ² pc.	Liczba tabletek zawierających dawkę jednorazową 150 mg i (lub) 500 mg (dawkę należy przyjąć rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%) 750 mg/m ² pc.	Dawka zmniejszona (50%) 500 mg/m ² pc.
Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka jednorazowa (mg)	150 mg	500 mg	Dawka jednorazowa (mg)	Dawka jednorazowa (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

Działanie toksyczne kapecytabiny może zostać zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawka raz obniżona nie

powinna być zwiększana w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, mają małe prawdopodobieństwo, aby stać się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. łysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane tą samą dawką bez jej zmniejszania, czy też przerywania podawania leku. Pacjentów przyjmujących kapecytabinę należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerywania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek kapecytabiny, które zostały pominięte z powodu objawów toksycznych, nie uzupełnia się później. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności:

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

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

Pacjenci z wyjściową liczbą neutrofilii $<1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą trombocytów $<100 \times 10^9/l$ nie powinni być leczeni kapecytabiną. Jeśli rutynowe badanie laboratoryjne wykonane w czasie cyklu leczenia wykaze 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 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 połączeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w Tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami zawartymi w charakterystykach pozostałych stosowanych produktów leczniczych.

Jeśli na początku cyklu terapeutycznego wskazane jest czasowe opóźnienie leczenia kapecytabiną lub produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu, należy opóźnić rozpoczęcie stosowania wszystkich produktów leczniczych do czasu, gdy zostaną spełnione warunki ponownego rozpoczęcia stosowania wszystkich produktów leczniczych.

W przypadku wystąpienia podczas cyklu terapeutycznego toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie nie są spowodowane stosowaniem kapecytabiny, leczenie kapecytabiną należy kontynuować, a dawka produktu leczniczego stosowanego w leczeniu skojarzonym powinna zostać zmieniona zgodnie z odpowiednią informacją dotyczącą przepisywania leku.

Jeżeli należy na stałe odstawić produkty lecznicze stosowane w kombinacji, podawanie kapecytabiny można wznowić, jeśli są spełnione kryteria ponownego rozpoczęcia leczenia.

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i wszystkich populacji pacjentów.

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

Zmiany dawkowania w przypadku toksyczności podczas stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w Tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami w charakterystykach innych produktów leczniczych.

Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie pozwala na ustalenie zaleceń dotyczących modyfikacji dawki. Brak również informacji dotyczących stosowania leku w przypadku uszkodzenia wątroby z powodu marskości lub zapalenia wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] na początku leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min na początku leczenia) jest zwiększona w porównaniu do całej populacji. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia, wskazane jest zmniejszenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m² pc. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia, nie ma potrzeby zmniejszania dawki leku dla dawki początkowej 1000 mg/m² pc. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min na początku leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie pacjenta i przerwanie leczenia natychmiast, jeśli wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. oraz odpowiednią modyfikację dawki leku 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 leczenia kapecytabiną w monoterapii nie ma potrzeby dostosowania dawki początkowej leku. Nie mniej jednak występowanie działań niepożądanych związanych z lekiem o nasileniu 3. lub 4. stopnia częściej stwierdzano u pacjentów w wieku ≥ 60 lat, niż u pacjentów młodszych.

W przypadku 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 powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się dokładne monitorowanie przebiegu leczenia u pacjentów w wieku ≥ 60 lat.

- W leczeniu skojarzonym z docetakselem: częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia obserwowano u pacjentów w wieku powyżej 60 lat,

(patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat 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 powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetaksemem, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Stosowanie kapecytabiny u dzieci i młodzieży nie jest zalecane we wskazaniach: rak okrężnicy, jelita grubego, żołądka i piersi.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Capecitabine Actavis, tabletki powlekane należy połykać, popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciężkie i nieoczekiwane reakcje na leczenie fluoropirymidynami w wywiadzie.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na fluorouracyl.
- U pacjentów ze znanym niedoborem dehydrogenazy dihydropirymidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4).
- Okres ciąży i laktacji.
- U pacjentów z ciężką leukopenią, neutropenią lub trombocytopenią.
- U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.
- U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną (patrz punkt 4.5).
- W przypadku stosowania innych produktów leczniczych w terapii skojarzonej, nie należy stosować danego produktu leczniczego, jeżeli istnieją przeciwwskazania do jego stosowania.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki

Obejmują: biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodysestria dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest przemijająca i nie jest wymagane stałe odstawienie leczenia, jednak może być konieczne wstrzymanie podawania kolejnych dawek lub zmniejszenie dawki.

Biegunka

Pacjentów z ciężką biegunką należy uważnie obserwować, a w przypadku odwodnienia uzupełniać płyny i elektrolity. Może być stosowane standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) jest zdefiniowana jako 4 do 6 wypróżnień na dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza 7-9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień na dobę lub biegunkę krwawą albo konieczność żywienia pozajelitowego. Jeżeli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Odwodnienie

Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką odwodnienie może wystąpić w szybkim tempie. Odwodnienie może spowodować ostrą niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z wcześniej współistniejącym zaburzeniem czynności nerek lub w przypadku, gdy kapecytabina stosowana jest jednocześnie z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Ostra niewydolność nerek w następstwie odwodnienia może być potencjalnie śmiertelna. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2. stopnia (lub większego), podawanie kapecytabiny powinno zostać natychmiast przerwane, a odwodnienie skorygowane. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia kapecytabiną do czasu nawodnienia pacjenta i skorygowania lub kontroli czynników, które wywołały odwodnienie.

Zastosowane modyfikacje dawki powinny być odpowiednie do zdarzenia niepożądanego będącego przyczyną odwodnienia (patrz punkt 4.2).

Zespół dłoniowo-podeszwy (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwa lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy)

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

Zespół dłoniowo-podeszwy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i ciężki ból rąk i (lub) stóp, i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych czynności życiowych. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszowego stopnia 2. lub 3. podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszowego w stopniu 3., kolejne dawki leku powinny być zmniejszone. W przypadku leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B₆ (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnego zapobiegania wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszowego, ze względu na doniesienia, które sugerują, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny. Istnieją pewne dowody, że dekspantenol jest skuteczny w profilaktyce zespołu dłoniowo-podeszowego u pacjentów leczonych kapecytabiną.

Kardiotoksyczność

Kardiotoksyczność jest związana z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje: zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, 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 wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia obserwowano u pacjentów otrzymujących kapecytabinę. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężką chorobą serca, arytmia i dławicą piersiową w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Hipo- lub hiperkalcemia

Opisywano występowanie hipo- lub hiperkalcemii podczas leczenia kapecytabiną. Należy zachować ostrożność u pacjentów z wcześniej 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 podczas 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 systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednoczesne 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 zaburzeniami czynności wątroby, leczenie kapecytabiną pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby powoduje konieczność dokładnego monitorowania, bez względu na

obecność przerzutów w wątrobie. Podawanie kapecytabiny należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy górna granica normy (GGN) lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 x GGN. Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się ≤ 3 x GGN lub gdy aktywność enzymów wątrobowych zmniejszy się $\leq 2,5$ x GGN.

Zaburzenia czynności nerek

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

Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD)

Niespodziewane objawy ciężkiej toksyczności (np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, neutropenia, neurotoksyczność) po zastosowaniu 5-fluorouracylu rzadko były związane z niedoborem aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD). Z tego względu, nie można wykluczyć związku pomiędzy zmniejszoną aktywnością DPD a zwiększeniem się, potencjalnie śmiertelnych, objawów toksyczności po zastosowaniu 5-fluorouracylu. Pacjenci z rozpoznaniem niedoborem dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) nie powinni być leczeni kapecytabiną (patrz punkt 4.3). U pacjentów 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 ostrej toksyczności leczenie musi być niezwłocznie przerwane do czasu ustąpienia obserwowanego objawu toksyczności. Decyzję o odstawieniu leku na stałe należy podjąć na podstawie oceny klinicznej, czasu pojawienia się, czasu trwania i stopnia ciężkości obserwowanych objawów toksyczności.

Powikłania okulistyczne

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

Ciężkie reakcje skórne

Kapecytabina może powodować ciężkie reakcje skórne takie, jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka. Leczenie kapecytabiną powinno być przerwane u pacjentów, u których podczas leczenia wystąpiły ciężkie reakcje skórne.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty cytochromu P-450 2C9

Poza badaniami z warfaryną nie przeprowadzono żadnych innych badań dotyczących interakcji kapecytabiny z innymi lekami będącymi substratami CYP2C9.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania kapecytabiny jednocześnie z substratami 2C9 (np. fenytoiną). Patrz również interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny i punkt 4.4.

Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny

Opisano zaburzenia krzepnięcia i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny, takie jak warfaryna i fenoprokumon. Reakcje te występowały 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% ze zwiększeniem wartości INR o 91%. 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 i 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 podwyższone stężenie fenytoiny w surowicy powodujące objawy zatrucia fenytoiną u pacjentów 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 nad jednoczesnym podawaniem kapecytabiny i kwasu folinowego wykazały, że kwas folinowy nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę kapecytabiny i jego metabolitów. Nie mniej jednak kwas folinowy ma wpływ na farmakodynamikę kapecytabiny i może nasilać jej toksyczność: maksymalna dawka tolerowana (MTD) kapecytabiny stosowanej 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 foliowym (30 mg doustnie).

Nasilenie toksyczności może być istotne w przypadku zmiany schematu leczenia z 5-fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem folinowym (5-FU/LV) na schemat zawierający kapecytabinę. Może być to także istotne podczas suplementacji kwasem foliowym w przypadku niedoboru folianów, w związku z podobieństwem kwasu folinowego i foliowego.

Sorywudyna i pochodne

Opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU wynikającą z hamowania dehydrogenazy dihydropirymidynowej przez sorywudynę. Interakcja ta, prowadzi do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn i może spowodować zgon. Z tego względu 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 kwas solny, zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielkie zwiększenie stężenia kapecytabiny w osoczu i jednego jej metabolitu (5'-DFCR). Nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

Allopurynol

Obserwowano interakcje między allopurynolem i 5-FU z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z kapecytabiną.

Interferon alfa

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 była stosowana w monoterapii.

Radioterapia

Maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny podawanej w monoterapii z przerwą, wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi ona 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy lek stosuje się w sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie sześciotygodniowego kursu radioterapii.

Oksaliplatyina

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 pacjenci zostali poinstruowani, aby przyjmować kapecytabinę w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku zebrano na podstawie tego sposobu podawania, zaleca się podawanie kapecytabiny bezpośrednio po posiłku. Jednoczesne spożywanie posiłku zmniejsza wchłanianie 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. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o zagrożeniu dla płodu. W trakcie leczenia powinno się stosować skuteczną antykoncepcję.

Ciąża

Brak badań dotyczących stosowania kapecytabiny u kobiet w ciąży. Należy jednak przyjąć, że kapecytabina podawana pacjentkom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach, podawanie kapecytabiny powodowało prowadzące do zgonu uszkodzenia i wady zarodka. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym. Kapecytabina jest przeciwwskazana podczas ciąży.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny został sporządzony 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. Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania szczegółów dotyczących dużych badań klinicznych, w tym schematów badań oraz

ważniejszych wyników w zakresie skuteczności.

Najczęściej zgłaszanymi i (lub) istotnymi klinicznie działaniami niepożądanymi leku związanymi z leczeniem były: zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyestezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń czynności nerek u pacjentów z wcześniej stwierdzonym upośledzeniem czynności nerek oraz zakrzepica lub zatorowość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, uznane przez badacza za prawdopodobnie lub potencjalnie związane z podawaniem kapecytabiny, zostały 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 określenia: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane 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 i SO14796). Każde działanie niepożądane leku zostało zakwalifikowane do odpowiedniej grupy w zależności od całkowitej częstości występowania w zbiorczej analizie.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za medycznie istotne</i>	Rzadko/Bardzo rzadko <i>(doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu)</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie nosogardzieli, zakażenie dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, nieżyt żołądka i jelit, zakażenie grzybicze, zakażenie, ropień zęba	
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym polipy i torbiele)</i>			tłuszczak	

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/ zwiększony czas protrombinowy	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			nadwrażliwość	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łąknienia, niedożywienie, hipertriglicydemia,	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		bezsenna, depresja	stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębienia, obniżenie libido	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>		bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa	toksyczna leukoencefalopatia (bardzo rzadko)
<i>Zaburzenia oka</i>		zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie	zwężenie przewodu łzowego (rzadko), zaburzenia rogówki (rzadko), zapalenie rogówki (rzadko), punktowe zapalenie rogówki (rzadko)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			zawroty głowy, bóle uszu	
<i>Zaburzenia serca</i>			niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca	migotanie komór (rzadko), wydłużenie odstępu QT (rzadko), 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, wyciek z nosa	zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha	krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach	niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		hiperbilirubinemia, nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby	żółtaczka	niewydolność wątroby (rzadko), cholestatyczne zapalenie wątroby (rzadko)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	pęcherze, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, zespół objawów popromiennych	toczeń rumieniowaty skórny (rzadko), ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne oddzielanie się naskórka (bardzo rzadko) (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>		bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów	obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			krwawienia z narządów rodnych	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, astenia	gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała	

Kapecytabina w leczeniu skojarzonym

Tabela 5 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa, zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane zostały zaklasyfikowane na podstawie częstości występowania (bardzo często lub często), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględniane jedynie wówczas, gdy występowały **oprócz** objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały **z większą częstością** niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii (patrz Tabela 4). Niezbyt często występujące działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem kapecytabiny są zgodne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii albo po monoterapii innymi produktami leczniczymi użytymi w leczeniu skojarzonym (w literaturze i (lub) w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego).

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

Tabela 5. Zestawienie powiązanych działań niepożądanych zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną **dotatkowo** w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do **grupy o większej częstości** występowania w porównaniu do monoterapii kapecytabiną.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Rzadko/Bardzo rzadko (doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, +zakażenie, opryszczka wargowa	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	+neutropenia, +leukopenia, +niedokrwistość, +gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	depresja szpiku kostnego, +gorączka neutropeniczna	
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia	
Zaburzenia psychiczne		zaburzenia snu, niepokój	

<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	parestezja, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy	neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica	
<i>Zaburzenia oka</i>	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>		szumy uszne, niedosłuch	
<i>Zaburzenia serca</i>		migotanie przedsionków, niedokrwienie lub zawał serca	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, +zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	zaparcia, niestrawność	krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		zaburzenia czynności wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łyśnienie, zaburzenia dotyczące paznokci	nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	ból szczęki, skurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>		krwiomocz, białkomocz, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, dyzuria	ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia (rzadko)

<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku</i>	gorączka, osłabienie, ⁺ senność, nietolerancja temperatur	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, ból w miejscu wstrzyknięcia	
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>		stłuczenia	

⁺ Dla każdego terminu częstość została określona w oparciu działania niepożądane w każdym stopniu nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość została określona w oparciu o działania niepożądane 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-podeszwowy (patrz punkt 4.4)

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m² pc. 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 pacjentów z rakiem piersi z przerzutami leczonych z zastosowaniem kapecytabiny i docetakselu częstość ta wynosiła 63%. W przypadku dawki kapecytabiny 1000 mg/m² pc. 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 kapecytabiną 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 czasie, którego mediana wynosiła 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 do 50 % pacjentów.

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

Kardiotoksyczność (patrz punkt 4.4)

Oprócz działań niepożądanych opisanych w Tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych z udziałem 949 pacjentów (2 badania kliniczne

fazy III i 5 badań fazy II, dotyczących raka jelita grubego z przerzutami i raka piersi z przerzutami) wykazała następujące działania niepożądane o częstości występowania poniżej 0,1% po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii: kardiomiopatia, niewydolność serca, nagły zgon i dodatkowe skurcze komorowe.

Encefalopatia

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

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa w grupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat leczonych kapecytabiną w monoterapii oraz analiza pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu z docetakselem wykazała zwiększenie częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz związanych z leczeniem ciężkich 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 zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2)

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych kapecytabiną w monoterapii (rak okrężnicy i odbytnicy) wykazała zwiększenie częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek [36% u pacjentów bez niewydolności nerek (n=268) w porównaniu do odpowiednio 41% w łagodnej niewydolności nerek (n=257) i 54% w umiarkowanej niewydolności nerek (n=59)] (patrz punkt 5.2). Wśród pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek częściej zachodziła konieczność zmniejszenia dawki (44%) w porównaniu do 33% i 32% odpowiednio u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, a ponadto w tej grupie obserwowano zwiększony odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerwania w czasie pierwszych dwóch cykli) w porównaniu do 5% i 8%, odpowiednio u chorych bez zaburzenia czynności nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy ostrego przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie śluzówek, podrażnienie, krwawienie z przewodu pokarmowego oraz zahamowanie czynności szpiku. Leczenie przedawkowania powinno polegać na typowym w takich przypadkach zwalczaniu obserwowanych objawów klinicznych i zapobieganiu rozwojowi powikłań.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyk (antymetabolit)
Kod ATC: L01BC06

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecny 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 powodowanym przez docetaksel.

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

Rak okrężnicy oraz rak jelita grubego i odbytnicy

Leczenie uzupełniające kapecytabiną w monoterapii 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) zapewnia uzasadnienie dla 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 pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1 tydzień bez leku, przy czym lek podawano w cyklach 3-tygodniowych przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m² pc. leukoworyny iv., następnie 5-FU w bolusie 425 mg/m² pc. i.v., w dniach od 1 do 5, co 28 dni przez 24 tygodnie). Kapecytabina okazała się co najmniej równoważna terapii i.v. 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 Dukes'a) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną (XELOX) w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie NO16968). W tym badaniu 944 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej 3-tygodniowymi cyklami przez 24 tygodnie kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1 tydzień bez leku) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. pierwszego dnia w 2-godzinym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej 5-FU z leukoworyną w bolusie. Analiza pierwszorzędowego 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 działań niepożądanych był większy w grupie, która otrzymywała schemat XELOX (21%) w porównaniu do grupy, która otrzymywała monoterapię 5-FU/LV (9%) w populacji ITT.

Leczenie kapecytabiną w monoterapii rozsialego raka jelita grubego

Dane pochodzące z 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 było randomizowanych do leczenia kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1-tygodniowa przerwa, prowadzone w cyklach 3-tygodniowych). 604 pacjentów było randomizowanych do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m² pc. leukoworyny dożylnie, następnie bolus 425 mg/m² pc. 5-FU, w dniach od 1. do 5., co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych stwierdzony wśród wszystkich randomizowanych pacjentów (ocena badacza) wyniósł 25,7% (kapecytabina) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); <0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 140 dni (kapecytabina) w porównaniu do 144 dni (schemat Mayo). Mediana przeżycia wyniosła 392 dni (kapecytabina) w porównaniu do 391 dni (schemat Mayo). Obecnie nie są dostępne wyniki badań porównujących skuteczność kapecytabiny, stosowanej w monoterapii ze skojarzonymi schematami chemioterapii pierwszego rzutu w raku jelita grubego.

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

Dane z wielośrodkowego, 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 plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bewacyzumab oraz FOLFOX-4 plus bewacyzumab. Tabela 6 zestawia schematy leczenia.

Tabela 5: Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC)

	Leczenie	Dawka początkowa	Schemat terapeutyczny
FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + bewacyzumab	oksaliplatyna	85 mg/m ² pc. i.v. 2 h	oksaliplatyna dnia 1., co 2 tygodnie
	leukoworyna	200 mg/m ² pc. i.v. 2 h	leukoworyna dnia 1. i 2., co 2 tygodnie
	5-fluorouracyl	400 mg/m ² pc. i.v. bolus, następnie 600 mg/ m ² pc. i.v. 22 h	5-fluorouracyl i.v. bolus/wlew, dnia 1. i 2., co 2 tygodnie
	placebo lub bewacyzumab	5 mg mc i.v. 30-90 minut	dzień 1., przed FOLFOX-4, co 2 tygodnie
XELOX lub XELOX + bewacyzumab	oksaliplatyna	130 mg/m ² pc. i.v. 2 h	oksaliplatyna dnia 1, co 3 tygodnie
	kapecytabina	1000 mg/m ² pc. doustnie dwa razy na dobę	kapecytabina doustnie dwa razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień przerwy w leczeniu)
	placebo lub bewacyzumab	7,5 mg/kg mc i.v. 30-90 minut	dzień 1., przed XELOX, co 3 tygodnie
5-fluorouracyl: dożylnie bolus natychmiast po podaniu leukoworyny			

W ogólnym porównaniu wykazano, że efekt leczenia w ramionach zawierających XELOX był nie gorszy od efektu leczenia w ramionach zawierających FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (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 versus 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 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 versus FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI 1,07 - 1,44. Chociaż analizy czułości wykazują, że różnice w schematach podawania chemioterapii oraz czasach pomiaru parametrów guza mają wpływ na analizę PFS w populacji pacjentów w trakcie leczenia, pełnego wytłumaczenia tego wyniku nie znaleziono.

Tabela 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 chorób			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametr: Czas przeżycia całkowitego			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)

DODATKOWY 1 ROK OBSERWACJI

Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)	HR (97.5% CI)
-----------	----------------------------------	---------------

Parametr: Czas 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”

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1 000 mg/m² pc. przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m² pc. pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie skojarzenie kapecytabiny (1 000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1 000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pc. pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1 000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne podawano w odstępach 3 tygodni. 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 zwiększeniem częstości występowania toksyczności żołądkowo-jelitowej i neutropenii w trakcie stosowania XELIRI w pierwszej linii leczenia (odpowiednio 26% i 11% dla XELIRI i kapecytabiny w pierwszej linii leczenia).

Schemat XELIRI był porównywany ze schematem FOLFIRI (5-FU+ irynotekan) w trzech randomizowanych badaniach u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Schemat XELIRI obejmował stosowanie kapecytabiny w dawce 1 000 mg/m² pc. dwa razy na dobę od 1. do 14. dnia, 3-tygodniowego cyklu leczenia w połączeniu z irynotekaniem 250 mg/m² pc. w 1. dniu. W największym badaniu (BICC-C) pacjenci byli randomizowani do niezaślepionego leczenia FOLFIRI (n=144) lub 5-FU w bolusie (mIFL) (n=145) lub XELIRI (n=141) i dodatkowo randomizowani do zaślepionego leczenia celekoksybem lub placebo. Mediana PFS wynosiła 7,6 miesiąca dla FOLFIRI, 5,9 miesiąca dla mIFL (p=0,004) w porównaniu do FOLFIRI i 5,8 miesiąca dla XELIRI (p=0,015). Mediana OS wynosiła 23,1 miesiąca dla FOLFIRI, 17,6 miesiąca dla mIFL (p=0,09) i 18,9 miesiąca dla XELIRI (p=0,27). Pacjenci leczeni XELIRI w porównaniu do pacjentów leczonych FOLFIRI mieli częściej objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej (biegunka) odpowiednio 48% i 14%.

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

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

leczenia była podobna z wyjątkiem neutropenii, która była częściej raportowana u pacjentów leczonych schematem FOLFIRI.

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

Dane z randomizowanego badania klinicznego (Souglakos i wsp. 2012) porównującego FOLFIRI + bewacyzumab z XELIRI + bewacyzumab nie wykazały istotnych statystycznie różnic między tymi schematami w ocenie PFS lub OS. Pacjenci byli randomizowani do leczenia FOLFIRI + bewacyzumab (ramię A, $n=167$) lub XELIRI + bewacyzumab (ramię B, $n=166$). W ramieniu B w schemacie XELIRI kapecytabinę stosowano w dawce $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dwa razy na dobę przez 14 dni + irynotekan $250\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. w 1. dniu. Odpowiednio dla FOLFIRI + bewacyzumab i XELIRI + bewacyzumab mediana PFS wynosiła 10,0 i 8,9 miesiąca; $p=0,64$, OS 25,7 i 27,5 miesiąca; $p=0,55$ a częstość odpowiedzi 45,5 i 39,8%, $p=0,32$. Pacjenci leczeni schematem XELIRI + bewacyzumab istotnie statystycznie częściej niż pacjenci leczeni FOLFIRI + bewacyzumab zgłaszali biegunkę, gorączkę neutropeniczną i objawy zespołu ręka-stopa oraz istotnie zwiększone opóźnienie w leczeniu, zmniejszanie dawek i przerwanie leczenia.

Dane z analizy wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej $800\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 120 pacjentów było randomizowanych do leczenia zmodyfikowanym schematem XELIRI: kapecytabina ($800\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z 7-dniową przerwą w leczeniu), irynotekan ($200\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. w 30 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie) i bewacyzumab ($7,5\ \text{mg}/\text{kg}$ mc. w 30-90 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie); 127 pacjentów było randomizowanych do leczenia kapecytabiną ($1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z 7-dniową przerwą w leczeniu), oksaliplatyną ($130\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc. w 2-godzinnym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie) oraz bewacyzumabem ($7,5\ \text{mg}/\text{kg}$ mc. w 30-90 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie). Odpowiedzi na leczenie przy średnim okresie obserwacji populacji badanej wynoszącym 26,2 miesiące są podane poniżej.

Tabela 8: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności badania AIO KRK

	<i>XELOX + bewacyzumab</i> <i>(ITT: n=127)</i>	<i>Zmodyfikowany XELIRI + bewacyzumab</i> <i>(ITT: n=120)</i>	<i>Współczynnik ryzyka 95% CI</i> <i>Współczynnik p</i>
<i>Czas wolny od progresji choroby po 6 miesiącach</i>			
ITT	76%	84%	
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
<i>Mediana czasu wolnego od progresji</i>			
ITT	10,4 miesiąca	12,1 miesiąca	0,93
95% CI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 - 1,07 $p=0,30$
<i>Mediana całkowitego przeżycia</i>			
ITT	24,4 miesiąca	25,5 miesiąca	0,90
95% CI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 $p=0,45$

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

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16967) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego i (lub) odbytnicy z przerzutami, leczonych wcześniej

irynotekaniem w skojarzeniu z fluoropirymidynami jako terapią pierwszego rzutu, przydzielono losowo do leczenia schematem XELOX lub FOLFOX-4. Dawkowanie w schematach XELOX i FOLFOX-4 (bez placebo i bewacyzumabu) przedstawiono w Tabeli 6. 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 9). 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 również zostały 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 chorób			
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 spełniająca kryteria protokołu badania; **ITT = populacja „intent-to-treat”

Zaawansowany rak żołądka

Dane pochodzące z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1000 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) z cisplatiną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinny wlew co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów zrandomizowano do leczenia 5-FU (800 mg/m² pc. dziennie, 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 okazała 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 miesięcy (kapecytabina + cisplatina) versus 5,0 miesięcy (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 miesięcy (kapecytabina + cisplatina) w porównaniu do 9,3 miesięcy (5-FU + cisplatina).

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

zrandomizowanych według schematu 2x2 do jednego z następujących 4 ramion:

- ECF: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m² pc. pierwszego dnia w 2-godzinny wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² pc. codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m² pc. pierwszego dnia w 2-godzinny 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), oksaliplatyna (130 mg/m² pc. pierwszego dnia w 2-godzinny wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² pc. codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- EOX: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m² pc. 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 oksaliplatyna 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 miesięcy w przypadku schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 miesiąca w przypadku schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 miesięcy w przypadku schematów zawierających cisplatynę oraz 10,4 miesiąca w przypadku schematów zawierających oksaliplatynę.

Kapecytabina była również stosowana w kombinacji z oksaliplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Badania z zastosowaniem kapecytabiny w monoterapii wykazały jego 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 nie wykazują mniejszej skuteczności niż schematy zawierające 5-FU.

Rak piersi

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

Dane z jednego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, w tym z zastosowaniem antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentek włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i docetakselem (75 mg/m² pc. jako 1-godzinny wlew co 3 tygodnie). 256 pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/m² pc. w postaci 1-godzinnego 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 pacjentów, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane

Dane pochodzące z dwóch wielośrodkowych badań klinicznych II fazy uzasadniają stosowanie kapecytabiny w monoterapii u pacjentek po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami leczenia zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie leczono 236 pacjentek z zastosowaniem kapecytabiny (1250 mg/m² pc, 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 kapecytabiną podawaną z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że pacjenci, którzy doświadczyli zespołu ręka-stopa (HFS), mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego niż pacjenci, u których ten zespół nie wystąpił: mediana czasu przeżycia całkowitego 1100 dni (95% CI 1007; 1200) w porównaniu do 691 dni (95% CI 638; 754) przy współczynniku HR wynoszącym 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań z kapecytabiną we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z gruczolakorakiem jelita i odbytu, gruczolakorakiem żołądka i rakiem piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

większego 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 dihydropirymidynową (DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH₂). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień dihydropiramidynowy, 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 dihydropirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

Eliminacja

Okres połowicznego wydalania ($t_{1/2}$ 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 wydalane są głównie z moczem; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalanie z kałem jest minimalne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym w moczu jest FBAL, którego ilość odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki leku wydalane 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 Karnofsky; oraz stężenia: bilirubiny, albumin i aktywności AspAT i AlAT.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów

Zgodnie z wynikami badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością tego narządu. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie wyników 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 wzrost AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% zwiększenie wieku pacjenta

powodowało 15% wzrost AUC dla FBAL). Wzrost ten jest prawdopodobnie spowodowany zmianami czynności nerek.

Czynniki etniczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych codzienne doustne podawanie kapecytabiny małpom cynomolgus i myszom powodowało objawy toksyczne ze strony układu pokarmowego, limfatycznego i krwiotwórczego, typowe dla fluoropirymidyn. Objawy te były 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. na dobę).

W trwających dwa lata badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego kapecytabiny.

Podczas standardowych badań nad wpływem leku na płodność, u samic myszy otrzymujących kapecytabinę obserwowano zaburzenie płodności; działanie to ustępowało 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 u małp występowały poronienia i śmierć płodów, ale nie obserwowano działania teratogennego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hypromeloza 6 cps (E464)
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki (Opadry 04F54305 Pink):

Hypromeloza 15 cp (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 6000

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

Zawartość opakowania:

Capecitabine Actavis, 150 mg: 60 tabletek powlekanych

Capecitabine Actavis, 500 mg: 120 tabletek powlekanych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

150 mg: 20489

500 mg: 20490

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.10.2015