

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binoda, 150 mg, tabletki powlekane.

Binoda, 500 mg, tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki powlekane 150 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 12,3 mg laktozy jednowodnej.

Tabletki powlekane 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

Tabletki powlekane 150 mg

Różowe, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek (około 11,1 mm x 5,6 mm), oznaczone napisem „150” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki powlekane 500 mg

Różowe, dwuwypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek (około 17,1 mm x 8,1 mm), oznaczone napisem „500” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Kapecytabina jest wskazana w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Kapecytabina w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazana jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Kapecytabina jest również wskazana w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, 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. Tabletki zawierające kapecytabinę powinny być połykane i popijane wodą w ciągu 30 minut po posiłku. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki kapecytabiny w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m² oraz 1000 mg/m² zamieszczono, odpowiednio, w tabelach 1 i 2.

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1):

Monoterapia

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi

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

Leczenie skojarzone

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800-1000 mg/m² pc. przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy (patrz punkt 5.1). Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego czynników biologicznych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatyną, przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie postępowanie polegające na właściwym nawodnieniu oraz leczeniu przeciwwymiotnym, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.

Rak piersi

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

Obliczanie dawki kapecytabiny

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

	Dawka 1250 mg/m ² (dwa razy na dobę)				
	Pełna dawka 1250 mg/m ²	Liczba tabletek à 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m ²	Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m ²
Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

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

	Dawka 1000 mg/m ² (dwa razy na dobę)				
	Pełna dawka 1000 mg/m ²	Liczba tabletek à 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%) 750 mg/m ²	Dawka zmniejszona (50%) 500 mg/m ²
Powierzchnia ciała (m ²)	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Modyfikacja dawkowania w trakcie leczenia:

Zalecenia ogólne

Działania toksyczne kapecytabiny mogą być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) modyfikację dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Jeżeli dawka została obniżona nie powinna być zwiększana w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie prawdopodobnie nie staną się ciężkimi

lub zagrażającymi życiu, np. łysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane bez zmniejszania dawki, czy też zastosowania przerwy w leczeniu. Pacjentów przyjmujących kapecytabinę należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie pojawienia się objawów umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek kapecytabiny pominiętych z powodu objawów toksycznych nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności:

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

Stopień toksyczności*	Zmiana dawki w okresie podawania leku	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)
• <i>Stopień 1</i>	Dawkowanie bez zmian	Dawkowanie bez zmian
• <i>Stopień 2</i>		
1-sze wystąpienie 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, iż kontynuacja leczenia jest w najlepszym interesie pacjenta, należy przerwać leczenie do jego ustąpienia 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 3.0. Dla zespołu dłoniowo-podeszwowego oraz hiperbilirubinemii, patrz punkt 4.4.

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

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu trzytygodniowym w połączeniu z innymi lekami:

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu trzytygodniowym w połączeniu z innymi lekami powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego leków stosowanych w skojarzeniu.

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

W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego objawów toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, nie są spowodowane stosowaniem kapecytabiny, leczenie kapecytabiną powinno być kontynuowane, a dawka leku stosowanego w skojarzeniu powinna zostać zmieniona zgodnie ze stosowną dokumentacją leku.

Jeżeli należy na stałe odstawić lek(-i) stosowany(-e) w skojarzeniu, podawanie kapecytabiny można wznowić, jeśli są spełnione kryteria do wznowienia takiego leczenia.

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej szczególnej grupy pacjentów.

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

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w skojarzeniu z innymi lekami powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku(-ów) stosowanego(-ych) w skojarzeniu.

Modyfikacja dawkowania w szczególnych grupach pacjentów:

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

Zaburzenia czynności nerek: kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z tą w populacji ogólnej. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest zmniejszenie dawki do 75% dawki początkowej 1250 mg/m². U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w momencie planowania leczenia, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej 1000 mg/m². U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją dawki 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).

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci (poniżej 18.roku życia).

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

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

- *W leczeniu skojarzonym z docetakselem:* u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie związanych z leczeniem ciężkich działań niepożądanych 3. i 4. stopnia (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie

początkowej dawki kapecytabiny do 75% (950 mg/m² pc. dwa razy na dobę). Jeżeli u pacjentów w wieku powyżej 60 lat nie obserwuje się działań niepożądanych po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

- *W leczeniu skojarzonym z irynotekanem:* u pacjentów w wieku powyżej 65 lat zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m² dwa razy na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciężkie i niespodziewane działania niepożądane po zastosowaniu fluoropirymidyn w wywiadzie,
- Nadwrażliwość na kapecytabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na fluorouracyl,
- Stwierdzony niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD),
- Okres ciąży i karmienia piersią,
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia,
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną (patrz punkt 4.5),
- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów wykorzystywanych do leczenia skojarzonego z kapecytabiną, wówczas takiego produktu nie należy stosować.

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, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być zmniejszone.

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

Odwodnienie: Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką do odwodnienia może dojść szybko. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2. stopnia (lub wyższego), podawanie kapecytabiny powinno zostać natychmiast przerwane, a odwodnienie skorygowane. Nie należy wznowiać leczenia dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać dawce, która spowodowała wystąpienie zdarzenia niepożądanego będącego przyczyną odwodnienia (patrz punkt 4.2).

Zespół dłoniowo-podeszwowy (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa, lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy). Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia lub przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta.

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

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych życiowych czynności. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3.

podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3, następne 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 wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny.

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

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

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

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

Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny. W badaniu klinicznym interakcji lekowych z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania układu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie kapecytabiną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby. Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, leczenie kapecytabiną pacjentów z łagodną do średnio nasiloną niewydolnością wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub nie, przerzutów w wątrobie. Leczenie kapecytabiną należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN. Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się ≤ 3 x GGN lub gdy aktywności aminotransferaz wątrobowych zmniejszą 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 punkt 4.3).

Ponieważ produkt leczniczy zawiera jednowodną laktozę jako substancję pomocniczą, 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 lekami było przeprowadzane tylko z udziałem dorosłych.

Interakcje z innymi lekami:

Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny: Opisano zaburzenia krzepnięcia i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną jednocześnie przyjmujących leki i przeciwzakrzepowe i pochodne kumaryny takie jak warfaryna i fenoprokumon. Występowały one w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną, jak również w kilku przypadkach w okresie jednego miesiąca po zakończeniu podawania kapecytabiny. W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, po podaniu pojedynczej dawki 20 mg warfaryny, leczenie kapecytabiną zwiększało AUC dla S-warfaryny o 57% z 91% zwiększeniem wartości INR. Ponieważ metabolizm R-warfaryny nie ulegał zmianie, wyniki te wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie ma wpływu na izoenzym 1A2 i 3A4. Pacjenci leczeni kapecytabiną przyjmujący jednocześnie leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, powinni mieć regularnie kontrolowane parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikowane dawki leków przeciwzakrzepowych.

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

Kwas folinowy: Wyniki badania nad jednoczesnym podawaniem kapecytabiny i kwasu folinowego wykazały, że kwas folinowy nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę kapecytabiny i jej metabolitów. Jednakże kwas folinowy ma wpływ na farmakodynamikę kapecytabiny i może nasilać jej toksyczność; maksymalna dawka tolerowana (MTD) kapecytabiny podawanej w monoterapii według schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, podczas gdy tylko 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy jest ona podawana jednocześnie z kwasem folinowym (30 mg doustnie dwa razy na dobę).

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

Leki zobojętniające: badano wpływ leków zobojętniających kwas solny zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielki wzrost stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5⁷-DFCR); nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5⁷-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.

Interakcja z cytochromem P-450: odnośnie potencjalnych interakcji z izoenzymami 1A2, 2C9 i 3A4, patrz interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny.

Interferon alfa: maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny podawanej jednocześnie z interferonem alfa-2a (3 mln j. m./m² pc. na dobę) wynosiła 2000 mg/m² pc. na dobę, w porównaniu do 3000 mg/m² pc. na dobę, gdy kapecytabina stosowana była w monoterapii.

Radioterapia: maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny w monoterapii podawanej według schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m² na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi ona 2000 mg/m² na dobę, gdy lek stosuje się sposób ciągly lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie sześciotygodniowego kursu radioterapii.

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

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

Interakcje z pokarmem: We wszystkich badaniach klinicznych polecano pacjentom przyjmowanie kapecytabiny w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ aktualne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku zebrano opierając się na podawaniu kapecytabiny z posiłkiem, zaleca się podawanie kapecytabiny z posiłkiem. Podawanie z posiłkiem zmniejsza wchłanianie kapecytabiny (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w okresie rozrodczym

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

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kapecytabina ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny jest oparty na 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 u chorych na raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w leczeniu uzupełniającym chorych na raka jelita grubego są porównywalne. Szczegóły dotyczące głównych badań klinicznych, w tym schematy badań oraz ważniejsze wyniki w zakresie skuteczności: patrz punkt 5.1.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ang. adverse drug reactions, ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica i zatorowość.

b. Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, jakie badacz uznał za prawdopodobnie lub potencjalnie związane z podawaniem kapecytabiny, są wymienione w tabeli 4 dla kapecytabiny podawanej w monoterapii oraz w tabeli 5 dla kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych leku przyjęto następujące przedziały: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Kapecytabina w monoterapii:

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

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

Układ/narząd	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 istotne medycznie</i>
<i>Zakażenie i zarażenia pasożytnicze</i>	-	zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień zęba
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	-	-	tłuszczak
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) / wydłużony czas protrombinowy
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia,

		ciała	niedożywienie, hipertriglicerydemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	bezsennaś, depresja	stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębiający, zmniejszenie libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, zaburzenia pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa
<i>Zaburzenia oka</i>	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	-	zawroty głowy, bóle uszu
<i>Zaburzenia serca</i>	-	-	niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	-	zakrzepowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze, wybroczyny punkcikowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, uczucie zimna w dystalnych częściach ciała
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	-	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płynotok 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 jamie ustnej	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, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	żółtaczka

<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica
<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, krwimocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-	krwawienia z narządów rodnych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	zmęczenie, astenia	gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywność mięśni, zwiększenie temperatury ciała
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	-	pęcherze, przedawkowanie

Kapecytabina w leczeniu skojarzonym:

Tabela 5 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane są dodawane do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo częste lub częste), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z głównych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały **dodatkowo do** objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii, lub gdy występowały **w grupie wyższej częstości** niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii (patrz tabela 4). Niezbyt częste działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem kapecytabiny są zgodne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii, albo po monoterapii innymi lekami użytymi w leczeniu skojarzonym (na podstawie danych z literatury i (lub) w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego).

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

Tabela 5. Zestawienie działań niepożądanych leku, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną w skojarzeniu, które wystąpiły **dodatkowo** w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub występujących z **większą częstością** w porównaniu do monoterapii kapecytabiną.

Układ/narząd	Bardzo częste <i>Wszystkie stopnie</i>	Częste <i>Wszystkie stopnie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, ⁺ zakażenie, opryszczka wargowa
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	⁺ neutropenia, ⁺ leukopenia, ⁺ niedokrwistość, ⁺ gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	depresja szpiku kostnego, ⁺ gorączka neutropeniczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	zmniejszenie łaknienia	hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	zaburzenia snu, niepokój
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zaburzenia smaku, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, 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/zawał serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, ⁺ zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żył
<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, refluks żołądkowo-przelykowy, ból w jamie ustnej, zaburzenia polykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie

		brzuszej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	Zaburzenia czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łysienie, 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, kurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	krwimocz, białkomocz, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku</i>	gorączka, osłabienie, ⁺ senność, nietolerancja temperatury	zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, ⁺ gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	stłuczenia

⁺Dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3–4. Działania niepożądane są dodawane według najwyższej częstości występowania odnotowanej w którymkolwiek z głównych badań klinicznych z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Następujące dodatkowe działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go do obrotu:

- Bardzo rzadko: zwężenie przewodu łzowego
- Bardzo rzadko: niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby zostały odnotowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu
- Bardzo rzadko: migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dłoniowo-podeszwowy (patrz punkt 4.4):

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m² dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie, w monoterapii (w tym w badaniach dotyczących leczenia uzupełniającego w raku okrężnicy, leczenia chorych na raka jelita grubego z przerzutami oraz leczenia chorych na raka piersi) częstość występowania tego działania niepożądanego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 53% do 60%, natomiast w grupie chorych leczonych z powodu raka piersi z przerzutami z zastosowaniem kapecytabiny i docetakselu częstość ta wynosiła 63%. W przypadku dawki kapecytabiny 1000 mg/m² podawanej dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem kapecytabiny częstość występowania tego działania niepożądanego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 22% do 30%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że HFS (wszystkie stopnie) wystąpił u 2066 (43%) pacjentów po medianie czasu wynoszącej 239 [95% CI 201, 288] dni po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną. We wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFS:

większa dawka początkowa kapecytabiny (w gramach), mniejsza dawka skumulowana kapecytabiny (0,1*kg), większa względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach, dłuższy czas leczenia (w tygodniach), starszy wiek (w przedziałach 10-letnich), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan sprawności ogólnej w skali ECOG (0 versus ≥ 1).

Biegunka (patrz punkt 4.4):

Kapecytabina może wywoływać biegunkę, którą obserwowano aż 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: większa dawka początkowa kapecytabiny (w gramach), dłuższy czas leczenia (w tygodniach), starszy wiek (w przedziałach 10-letnich) oraz płeć żeńska. Następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia biegunki: większa dawka skumulowana kapecytabiny (0,1*kg) oraz większa 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%.

d. Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2):

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

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, starszy wiek (w przedziałach 10-letnich) 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 niewydolnością nerek leczonych kapecytabiną w monoterapii (rak jelita grubego i odbyticy) wykazała wzrost częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek [36% u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek (n = 268) w porównaniu z odpowiednio 41% w łagodnych zaburzeniach czynności nerek (n = 257) i 54% w

umiarkowanych zaburzeniach czynności 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. 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 pacjentów bez zaburzeń czynności nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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 obecna w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w mniejszym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylazy tymidynowej powodowanym przez docetaksel.

Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidyloy, co ma 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 wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej kapecytabiną (1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy, kapecytabinę podano w cyklach trzytygodniowych przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m² leukoworyny iv., po czym 5-FU w bolusie 425 mg/m² iv., w dniach od 1 do 5, co 28 dni przez 24 tygodnie). Kapecytabina okazała się co najmniej równoważna terapii dożylniej 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia bez choroby w populacji leczonej zgodnie z protokołem badania (ryzyko względne: 0,92; 95% CI 0,80-1,06). W całej populacji poddanej randomizacji testy różnicy dla 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 lat. W zaplanowanej wcześniej analizie wieloczynnikowej Coxa wykazano przewagę kapecytabiny nad 5-FU/LV w bolusie. Następujące czynniki zostały prospektywnie uwzględnione w analizie statystycznej podczas włączania do tego modelu: wiek, czas od zabiegu operacyjnego do randomizacji, płeć,

wyjściowe stężenie CEA, wyjściowy stan węzłów chłonnych i kraj w którym prowadzono badanie . W populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów kapecytabina wykazała przewagę nad 5-FU/LV zarówno dla czasu przeżycia wolnego od choroby (HR: 0,849: 95% CI 0,739 – 0,976 p = 0,0212) jak i całkowitego czasu przeżycia (HR: 0,828: 95% CI 0,705 – 0,971 p = 0,0203).

Terapia skojarzona w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III u 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 otrzymujących kapecytabinę w cyklach trzytygodniowych przez 24 tygodnie kapecytabiną (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono losowo do grupy leczonej 5-FU podawanym w bolusie i leukoworyną. Analiza pierwszorzędownego punktu końcowego – DFS (ang. disease-free survival, czas przeżycia bez choroby) w populacji ITT wykazała, że schemat XELOX był istotnie lepszy niż 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0.0045). Trzyletni wskaźnik DFS wyniósł 71% dla schematu XELOX w porównaniu do 67% dla 5-FU/LV. Analiza wyników drugorzędownego 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 (ang. overall survival, całkowity czas przeżycia) z HR=0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0.1486), co oznacza 13% redukcję ryzyka zgonu. Pięcioletni wskaźnik OS wyniósł 78% dla schematu XELOX w porównaniu do 74% dla 5-FU/LV. Mediana czasu obserwacji, na podstawie której uzyskano powyższe dane dotyczące skuteczności, wyniosła 59 miesięcy dla OS i 57 miesięcy dla DFS. Odsetek pacjentów wyłączonych z badania z powodu występowania zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie, która otrzymywała schemat XELOX (21%) w porównaniu do grupy, która otrzymywała monoterapię 5-FU/LV (9%) w populacji ITT.

Leczenie kapecytabiną w monoterapii rozszianego raka jelita grubego

Dane pochodzące z dwóch jednakowo zaplanowanych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych III fazy (SO14695; SO14796) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny jako leczenia pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniach tych 603 pacjentów było randomizowanych do leczenia kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie tygodniowa przerwa, w cyklach trzytygodniowych). Sześciuset czterech pacjentów było randomizowanych do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m² pc. leukoworyny dożylnie a następnie bolus 425 mg/m² pc. 5-FU, w dniach od 1 do 5 , co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (ocena badacza) stwierdzony wśród wszystkich randomizowanych chorych wyniósł 25,7% (kapecytabina) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); p < 0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 140 dni (kapecytabina) w porównaniu do 144 dni (schemat Mayo). Mediana przeżycia wyniosła 392 dni (kapecytabina) w porównaniu do 391 dni (schemat Mayo). Obecnie nie są dostępne wyniki badań porównujących skuteczność kapecytabiny stosowanej w monoterapii ze skojarzonymi schematami chemioterapii pierwszego rzutu w raku jelita grubego.

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

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy (NO16966) potwierdzają słuszność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami. Badanie składało się z 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 2 x 2, w którym 1401 pacjentów randomizowano do czterech grup otrzymujących różne leczenie: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bewacyzumab oraz FOLFOX-4 i bewacyzumab. Tabela 6 zestawia schematy leczenia.

Tabela 6: Schematy leczenia w badaniu NO16966 (mCRC)

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

5-Fluorouracyl: iv. bolus natychmiast po podaniu leukoworyny

W ogólnym porównaniu wykazano, że wyniki leczenia wg schematu XELOX nie były gorsze od wyników leczenia wg schematu FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 7). Wyniki wskazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 7). Porównanie XELOX z bewacyzumabem vs. FOLFOX-4 z bewacyzumabem było pierwotnie zaplanowaną analizą badawczą. W tym porównaniu podgrup terapeutycznych, XELOX z bewacyzumabem był podobny do FOLFOX-4 z bewacyzumabem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (współczynnik ryzyka 1,01: 97,5% CI 0,84 - 1,22). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wynosiła 1,5 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych po dodatkowym roku obserwacji są również przedstawione w Tabeli 7. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. PFS – progression-free survival) dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników ogólnej analizy PFS i OS: współczynnik ryzyka dla schematu XELOX vs. FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI 1,07 - 1,44. Chociaż analizy czułości wykazują, że różnice w schematach podawania chemioterapii oraz w czasie oceny odpowiedzi na leczenie 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 choroby			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametr: Czas przeżycia całkowitego			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DODATKOWY 1 ROK OBSERWACJI			
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR

			(97,5% CI)
Parametr: Czas 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 w dawce początkowej 1000 mg/m² przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Ośmiuset dwudziestu 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 dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m² pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne trwały 3 tygodnie. W pierwszym rzucie leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosła 5,8 miesiąca (95%CI 5,1 - 6,2 miesiąca) w grupie poddawanej monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95%CI 7,0 - 8,3 miesiąca; p=0,0002) w grupie leczonej schematem XELIRI.

Dane z analizy przejściowej wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m² jako 30 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie); 118 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m² jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Przeżycie wolne od progresji choroby 6. miesiącu w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosło 80% (XELIRI i bewacyzumab) w porównaniu do 74% (XELOX i bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (XELOX i bewacyzumab) w porównaniu do 47% (XELIRI i bewacyzumab).

Leczenie skojarzone 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 populacji ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 8). Wyniki pokazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 8). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wyniosła 2,1 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych po dodatkowych 6 miesiącach są również przedstawione w Tabeli 8.

Tabela 8: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16967

ANALIZA PIERWOTNA			
XELOX (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (95% CI)
Parametr: Czas wolny od progresji choroby			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametr: Czas przeżycia całkowitego			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
DODATKOWE 6 MIESIĘCY OBSERWACJI			
Populacja	M 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 wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1000 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i cisplatyną (80 mg/m² pc. jako 2-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 cisplatyną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną okazała się nie gorsza od terapii 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne 0,81; 95% CI 0,63 – 1,04). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 5,6 mies. (kapecytabina + cisplatyna) vs. 5,0 mies. (5-FU + cisplatyna). Współczynnik ryzyka (hazard ratio -HR) czasu przeżycia (czas przeżycia całkowitego) był zbliżony do współczynnika ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji (HR 0. 85; 95% CI 0. 64 – 1,13). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 mies. (kapecytabina z cisplatyną) vs. 9,3 mies. (5-FU z cisplatyną).

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

- ECF: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez przerwy).
- EOF: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m² pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m² codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).

- EOX: epirubicyna (50 mg/m^2 pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m^2 pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza dotycząca skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania (per protocol population) wykazała, że pod względem czasu przeżycia całkowitego, leczenie kapecytabiną nie jest gorsze niż 5-FU (HR: 0,86; 95% CI: 0,8 - 0,99) oraz że oksaliplatyna nie jest gorsza od cisplatyny (HR: 0,92; 95% CI: 0,80 - 1,1) w badanych schematach. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,9 mies. w schematach zawierających kapecytabinę oraz 9,6 mies. w schematach zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 mies. w schematach zawierających cisplatinę oraz 10,4 mies. w schematach zawierających oksaliplatynę.

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

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

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

Rak piersi:

Leczenie skojarzone kapecytabiną i docetakselem w miejscowo zaawansowanym lub 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/m^2 pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i docetakselem (75 mg/m^2 pc. jako 1-godzinny wlew co 3 tygodnie) a 256 pacjentek do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/m^2 pc. w postaci 1 godzinnego wlewu raz na 3 tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie leczonej kapecytabiną z docetakselem ($p=0,0126$). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (kapecytabina i docetaksel) w porównaniu do 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych w całej zrandomizowanej populacji (ocena badaczy) wyniósł 41,6% (kapecytabina i docetaksel) w porównaniu do 29,7% (docetaksel w monoterapii); $p=0,0058$. Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie otrzymującej kapecytabinę i docetaksel ($p < 0,0001$). Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 186 dni (kapecytabina i docetaksel) w porównaniu do 128 dni (docetaksel w monoterapii).

Leczenie kapecytabiną w monoterapii po niepowodzeniu stosowania taksanów, po chemioterapii zawierającej antracykliny i u osób, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane

Dane pochodzące z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych II fazy uzasadniają stosowanie kapecytabiny w monoterapii u pacjentek po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami leczenia zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie leczono 236 pacjentek z zastosowaniem kapecytabiny (1250 mg/m^2 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 czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 384 i 373 dni.

Wszystkie wskazania:

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że pacjenci, u których wystąpił zespół 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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę pirymidynową (DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH₂). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścien piramidynowy co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4. 3 i punkt 4.4).

Wydalenie: 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 wydalone są głównie w moczu; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalenie ze stolcem jest nieznaczne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki leku wydalone jest w moczu w postaci niezmięnionej.

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 grupach pacjentów: Przeprowadzono populacyjne badania farmakokinetyczne 505 pacjentów leczonych kapecytabiną z powodu raka jelita grubego i otytnicy 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 sprawności wg skali Karnowsky oraz stężenie bilirubiny, albumin i aktywność AspAT i AlAT.

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwuletnich badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego kapecytabiny.

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

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności u myszy stwierdzano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania resorpcji płodów i działania teratogennego. W przypadku podawania wysokich dawek u małą 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 wykazała działanie klastogenne (powodowała przerwania 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:

hypromeloza 15 cp (E464),
tytanu dwutlenek (E171),
makrogol 6000,
żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane 150 mg

Opakowania zawierające 60 tabletek powlekanych.

Tabletki powlekane 500 mg

Opakowania zawierające 120 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Export Ltd
980, Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS
Wielka Brytania

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO