

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cantaloda, 150 mg, tabletki powlekane.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Jasnobrzoskwiniowe, owalne tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „150” na jednej stronie. Przybliżone wymiary to 11,4 mm × 5,9 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Cantaloda jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukeasa) (patrz punkt 5.1).

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

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Cantaloda powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zaleca się staranne monitorowanie wszystkich pacjentów w czasie pierwszego cyklu leczenia.

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu leczniczego Cantaloda w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m<sup>2</sup> oraz 1000 mg/m<sup>2</sup> zamieszczono odpowiednio w tabelach 1 i 2.

## Dawkowanie

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1):

### Monoterapia

#### *Rak okrężnicy, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak piersi*

W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m<sup>2</sup> 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 jelita grubego i odbytnicy oraz rak żołądka*

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800-1000 mg/m<sup>2</sup> pc., przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m<sup>2</sup> 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 leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz leczenie przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę jednocześnie 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 podawania z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w jednogodzinym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących leczenie kapecytabiną razem z docetakselem, przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

### Obliczenia dawki produktu leczniczego Cantaloda

Tabela 1: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej kapecytabiny 1250 mg/m<sup>2</sup> pc.

|                                      | Dawka 1250 mg/m <sup>2</sup> (dwa razy na dobę) |  |        |   |   |
|--------------------------------------|---|--|--------|---|---|
|                                      | Pełna dawka 1250 mg/m <sup>2</sup>              | 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 <sup>2</sup> | Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m <sup>2</sup> |
| Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> ) | 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  |

| Dawka 1250 mg/m <sup>2</sup> (dwa razy na dobę) |                                       |  |        |  |  |
|---|---------------------------------------|--|--------|--|--|
|   | Pełna dawka<br>1250 mg/m <sup>2</sup> | Liczba tabletek à<br>150 mg i (lub)<br>500 mg na jedno podanie (każde<br>podanie powinno mieć miejsce<br>rano i wieczorem) |        | Dawka<br>zmniejszona<br>(75%)<br>950 mg/m <sup>2</sup> | Dawka<br>zmniejszona<br>(50%)<br>625 mg/m <sup>2</sup> |
| Powierzchnia<br>ciała (m <sup>2</sup> )         | Dawka na<br>jedno podanie<br>(mg)     | 150 mg   | 500 mg | Dawka na<br>jedno podanie<br>(mg)                      | Dawka na<br>jedno podanie<br>(mg)                      |
| 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/m<sup>2</sup> pc.

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

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia:

*Zalecenia ogólne*

Działania toksyczne kapecytabiny mogą być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawki raz zmniejszonej nie należy zwiększać w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, mają małe prawdopodobieństwo stania się ciężkimi lub zagrażającymi życiu, np. łysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane w tej samej dawce, bez jej zmniejszania, czy też opóźniania podania leku. Pacjentów przyjmujących kapecytabinę należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek kapecytabiny, pominiętych z powodu objawów toksycznych, nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności:

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

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

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

### *Hematologia*

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 należy przerwać.

*Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi lekami:*

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3-tygodniowym jednocześnie 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 połączeniach.

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

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

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

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji chorych.

### *Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej jednocześnie z innymi lekami*

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej jednocześnie z innymi lekami należy dokonywać zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego jednocześnie stosowanego leku (leków).

### *Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach chorych:*

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest zmniejszenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m<sup>2</sup>. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania, nie ma potrzeby zmniejszania dawki leku dla dawki początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup>. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest konieczna modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją dawki leku zgodnie z przedstawioną powyżej Tabelą 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Cantaloda. Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym (patrz również „Pacjenci w podeszłym wieku” poniżej).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W przypadku monoterapii kapecytabiną nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej leku u pacjentów w podeszłym wieku. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych leku o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat, niż u pacjentów młodszych. Gdy kapecytabina była stosowana jednocześnie 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 poważnych działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 75% (950 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę). Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u pacjentów w wieku 60 lat i starszych po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę.
- *W leczeniu skojarzonym z irynotekanem:* u pacjentów w wieku 65 lat i starszych zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę.

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Tabletki produktu Cantaloda powinny być połykane i popijane wodą w ciągu 30 minut po posiłku.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Wystąpienie w przeszłości ciężkich i niespodziewanych działań niepożądanych po zastosowaniu pochodnych fluoropirymidyny,
- Nadwrażliwość na kapecytabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na fluorouracyl,
- Stwierdzony niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) (patrz punkt 4.4),
- Okres ciąży i laktacji,
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia,
- Ciężką niewydolność wątroby,
- Ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną (patrz punkt 4.5),
- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów wymienionych w schematach leczenia skojarzonego, wówczas takiego produktu nie należy stosować.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

*Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki* to biegunka, ból brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodyestezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest przemijająca i nie jest konieczne stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być zmniejszone.

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

*Odwodnienie:* Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką szybko może wystąpić odwodnienie. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2 stopnia (lub wyższego), podawanie kapecytabiny powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane. Nie należy wznowiać leczenia dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który spowodował odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna być dostosowana do działania niepożądanego, występującego z powodu odwodnienia (patrz punkt 4.2).

*Zespół dłoniowo-podeszwowy* (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodyestezja dłoniowo-podeszwowa, lub spowodowany 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 kapecytabiny powinny być zmniejszone. W przypadku leczenia kapecytabiną jednocześnie z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnego zapobiegania wystąpieniu zespołowi dłoniowo-podeszwowemu ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny.

*Kardiotoksyczność.* Kardiotoksyczność spowodowana leczeniem fluoropirymidynami to następujące jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadko przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia były obserwowane u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmia, 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 systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie kapecytabiną i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

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

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

*Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD).* Rzadko, niespodziewane objawy ciężkiej toksyczności (np. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, neutropenia i neurotoksyczność) po zastosowaniu 5-fluorouracylu wynikały z niedoboru aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD). Dlatego też, nie można wykluczyć związku między zmniejszoną aktywnością DPD a zwiększeniem, potencjalnie śmiertelnych, objawów toksyczności po zastosowaniu 5-fluorouracylu. Chorzy z rozpoznaniem niedoborem dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) nie powinni być leczeni kapecytabiną (patrz punkt 4.3). U chorych leczonych kapecytabiną, u których brak aktywności dehydrogenazy pirymidynowej nie był wcześniej rozpoznany, mogą występować zagrażające życiu toksyczne objawy ostrego przedawkowania leku (patrz punkt 4.9). W przypadku wystąpienia objawów 2-4 stopnia toksyczności leczenie musi być niezwłocznie przerwane do czasu ustąpienia obserwowanego objawu toksyczności. Decyzja o odstawieniu leku na stałe powinna być podjęta na podstawie oceny klinicznej, czasu pojawienia się, czasu trwania i stopnia ciężkości obserwowanych objawów toksyczności.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

#### Interakcje z innymi lekami:

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

*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 czasie jednego miesiąca po zakończeniu podawania kapecytabiny. W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, po podaniu pojedynczej dawki 20 mg warfaryny, leczenie kapecytabiną zwiększało AUC dla S-warfaryny o 57% z 91% zwiększeniem wartości INR. Ponieważ metabolizm R-warfaryny nie ulegał zmianie, wyniki te wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie ma wpływu na izoenzym 1A2 i 3A4. Pacjenci leczeni kapecytabiną, przyjmujący jednocześnie leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, powinni mieć regularnie kontrolowane parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikowane dawki leków przeciwzakrzepowych.

*Fenytoina:* W pojedynczych przypadkach stwierdzono zwiększone stężenie fenytoiny w 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 sposobem „z przerwami” wynosi 3000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, podczas gdy tylko 2000 mg/m<sup>2</sup> 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 niewielkie zwiększenie stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5'-DFCR); jednak nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

*Allopurynol:* obserwowano interakcje między allopurynolem i 5-FU; z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Należy unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z kapecytabiną.

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

*Radioterapia:* maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny w monoterapii podawanej według



schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m<sup>2</sup> na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi ona 2000 mg/m<sup>2</sup> na dobę, gdy lek stosuje się w sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku podczas sześciotygodniowego kursu radioterapii.

*Oksaliplatyna*: nie występowały żadne klinicznie istotne różnice całkowitego wpływu kapecytabiny lub jej metabolitów, wolnej platyny lub całkowitej platyny, podczas podawania kapecytabiny jednocześnie z oksaliplatyną lub jednocześnie z oksaliplatyną i bewacyzumabem.

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

Interakcje z pokarmem: we wszystkich badaniach klinicznych polecano pacjentom przyjmowanie kapecytabiny w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku zebrano w oparciu o ten sposób podawania zaleca się podawanie kapecytabiny bezpośrednio po posiłku. Jednoczesne spożywanie posiłku zmniejsza 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 podczas leczenia kapecytabiną. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o zagrożeniu dla płodu. Podczas leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

##### Ciąża

Nie prowadzono badań nad stosowaniem kapecytabiny u kobiet w ciąży; jednakże należy przyjąć, że kapecytabina podawana u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach, kapecytabina działała teratogennie i powodowała śmierć zarodków. 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.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Cantaloda na płodność. Badania rejestracyjne produktu leczniczego Cantaloda 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 czasu 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 wywiera niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny utworzono na podstawie danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną jednocześnie z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia

uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne. Szczegóły dotyczące dużych badań klinicznych, w tym schematy badań oraz ważniejsze wyniki w zakresie skuteczności: patrz punkt 5.1.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) podczas leczenia należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń ze strony nerek u osób z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek oraz zakrzepica i (lub) zatorowość.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uznane przez badacza za prawdopodobnie lub potencjalnie wynikające ze stosowania kapecytabiny, są wymienione w tabeli 4 dla kapecytabiny podawanej w monoterapii oraz w tabeli 5 dla kapecytabiny podawanej jednocześnie z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych leku przyjęto następujące przedziały: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ) rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ). W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Kapecytabina w monoterapii:

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

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

| <b>Klasyfikacja według układów i narządów</b>     | <b>Bardzo często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i> | <b>Często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>  | <b>Niezbyt często</b><br><i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>   |
|---|--|--|--|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>         | -  | Zakażenia wirusem opryszczki,<br>Zapalenia nosogardła,<br>Zakażenia dolnych dróg oddechowych | Posocznica,<br>Zakażenie dróg moczowych,<br>Zapalenie tkanki podskórnej,<br>Zapalenie migdałków,<br>Zapalenie gardła,<br>Kandydoza jamy ustnej,<br>Grypa,<br>Nieżyt żołądkowo-jelitowy,<br>Zakażenia grzybicze,<br>Zakażenia,<br>Ropień zęba |
| <i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i> | -  | -  | Tłuszczak  |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>         | -  | Neutropenia,<br>Niedokrwistość   | Gorączka neutropeniczna,<br>Pancytopenia,<br>Granulocytopenia,<br>Trombocytopenia,<br>Leukopenia,<br>Niedokrwistość hemolityczna,<br>Zwiększenie wartości INR  |

| <b>Klasyfikacja według układów i narządów</b>                         | <b>Bardzo często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i> | <b>Często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>                       | <b>Niezbyt często</b><br><i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>  |
|---|--|---|---|
|   |  |   | (międzynarodowy współczynnik znormalizowany) i (lub) Zwiększony czas protrombinowy  |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>                             | -  | -   | Nadwrażliwość   |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>                            | Jadłowstręt                                      | Odwodnienie, Zmniejszenie masy ciała                            | Cukrzyca, Hipokaliemia, Zaburzenia łaknienia, Niedożywienie, Hipertriglicerydemia   |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>  | -  | Bezsenna, Depresja  | Stan splątania, Napady paniki, Nastrój przygnębienia, Zmniejszenie libido   |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>                                    | -  | Bóle głowy, Letarg, Zawroty głowy, Parestezje, Zaburzenia smaku | Afazja, Pogorszenie pamięci, Ataksja, Omdlenia, Zaburzenia równowagi, Zaburzenia czucia, Neuropatia obwodowa  |
| <i>Zaburzenia oka</i>   | -  | Zwiększone łzawienie, Zapalenie spojówek, Podrażnienie oka      | Zmniejszenie ostrości widzenia, Podwójne widzenie   |
| <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, Wybroczyny, Niedociśnienie, Uderzenia gorąca, Obwodowe uczucie zimna  |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | -  | Duszność, Krwawienie z nosa, Kaszel, Wodnisty wyciek z nosa     | Zatorowość płucna, Odma płucna, Krwioplucie, Astma, Duszność wysiłkowa  |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Biegunka, Wymioty,                               | Krwawienie z przewodu   | Niedrożność jelit, Wodobrzusze,   |

| <b>Klasyfikacja według układów i narządów</b>            | <b>Bardzo często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>    | <b>Często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>   | <b>Niezbyt często</b><br><i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>   |
|--|---|---|--|
|  | Nudności,<br>Zapalenie jamy ustnej,<br>Bóle brzucha | pokarmowego,<br>Zaparcia,<br>Bóle w górnej części brzucha,<br>Objawy dyspeptyczne,<br>Wzdęcia,<br>Suchość w ustach  | Zapalenie jelit,<br>Zapalenie błony śluzowej żołądka,<br>Zaburzenia połykania,<br>Bóle w dolnej części brzucha,<br>Zapalenie przełyku,<br>Uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha,<br>Refluks żołądkowo-przełykowy,<br>Zapalenie okrężnicy,<br>Krew w stolcu |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>              | -   | Hiperbilirubinemia,<br>Nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych  | Żółtaczka  |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>              | Zespół erytrodyestezji dłoniowo-podeszwowej         | Wysypka,<br>Łysienie,<br>Rumień,<br>Suchość skóry,<br>Świąd,<br>Hiperpigmentacja skóry,<br>Wysypka plamista,<br>Łuszczenie skóry,<br>Zapalenie skóry,<br>Zaburzenia pigmentacji,<br>Zmiany w obrębie paznokci | Pęcherze<br>Owrzodzenie skóry,<br>Wysypka,<br>Pokrzywka,<br>Reakcje nadwrażliwości na światło,<br>Rumień dłoniowy,<br>Obrzęk twarzy,<br>Plamica<br>Nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku   |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | -   | Bóle kończyn,<br>Bóle pleców,<br>Bóle stawów  | Obrzęk stawów,<br>Bóle kości,<br>Bóle twarzy,<br>Szttywność mięśniowo-szkieletowa,<br>Osłabienie mięśni  |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                 | -   | -   | Wodonercze,<br>Nietrzymanie moczu,<br>Krwimocz,<br>Oddawanie moczu w nocy,<br>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<br>Astenia                                | Gorączka,<br>Obrzęk obwodowy,<br>Złe samopoczucie,<br>Ból w klatce piersiowej   | Obrzęki,<br>Dreszcze,<br>Objawy grypopodobne,<br>Szttywnienie mięśni,<br>Zwiększenie temperatury ciała   |

*Kapecytabina w leczeniu skojarzonym:*

Tabela 5 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z

różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane są dodawane do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo częste lub częste), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały **dodatkowo do** objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały **w grupie 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 (w literaturze 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 powiązanych działań niepożądanych leku, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną **dodatkowo** w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do **grupy względem większej częstości** ich występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną.

| <b>Klasyfikacja według układów i narządów</b> | <b>Bardzo często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>   | <b>Często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>   |
|---|--|---|
| <i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>     | -  | Półpasiec,<br>Zakażenie układu moczowego,<br>Kandydoza jamy ustnej,<br>Zakażenie górnych dróg oddechowych,<br>Nieżyt nosa,<br>Grypa,<br>+Zakażenie,<br>Opryszczka wargowa |
| <i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>     | +Neutropenia,<br>+Leukopenia,<br>+Niedokrwistość,<br>+Gorączka neutropeniczna,<br>Małopłytkowość   | Depresja szpiku kostnego,<br>+Gorączka neutropeniczna   |
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>     | -  | Nadwrażliwość   |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>    | Zmniejszenie łaknienia   | Hipokalemia,<br>Hiponatremia,<br>Hipomagnezemia,<br>Hipokalcemia,<br>Hiperглиkemia  |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>                  | -  | Zaburzenia snu,<br>Niepokój   |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>            | Parestezje<br>Zaburzenia czucia,<br>Neuropatia obwodowa,<br>Obwodowa neuropatia czuciowa,<br>Nieprawidłowe odczuwanie smaku,<br>Bóle głowy | Neurotoksyczność,<br>Drżenia,<br>Nerwoból,<br>Reakcje nadwrażliwości,<br>Niedoczulica   |
| <i>Zaburzenia oka</i>                         | Nadmierne łzawienie  | Zaburzenia widzenia,  |

| <b>Klasyfikacja według układów i narządów</b>                         | <b>Bardzo często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>                               | <b>Często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>   |
|---|--|---|
|   |  | Zespół suchego oka,<br>Ból oka,<br>Zaburzenie widzenia,<br>Nieostre widzenie  |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>                                     | -  | Szumy uszne,<br>Niedosłuch  |
| <i>Zaburzenia serca</i>   | -  | Migotanie przedsionków,<br>Niedokrwienie/zawał serca  |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>  | Obrzęki kończyn dolnych,<br>Nadciśnienie tętnicze,<br>+Zatorowość i zakrzepica | Uderzenia gorąca,<br>Hipotonia,<br>Przełom nadciśnieniowy,<br>Nagle zaczerwienienie twarzy,<br>Zapalenie żyły   |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | Ból gardła,<br>Zaburzenia czucia w obrębie gardła                              | Czkawka,<br>Ból gardła i krtani,<br>Dysfonia  |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     | Zaparcia,<br>Niestrawność  | Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego,<br>Owrzodzenia jamy ustnej,<br>Zapalenie żołądka,<br>Powiększenie obwodu brzucha,<br>Choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa,<br>Ból w jamie ustnej,<br>Zaburzenia połykania,<br>Krwawienie z odbytnicy,<br>Bóle w podbrzuszu,<br>Pieczenie w jamie ustnej,<br>Zaburzenia czucia w okolicy ust,<br>Niedoczulica okolicy ust,<br>uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                           | -  | Zaburzenia czynności wątroby  |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                           | Łysienie,<br>Zaburzenia dotyczące paznokci                                     | Nadmierna potliwość,<br>Wysypka rumieniowa,<br>Pokrzywka,<br>Poty nocne   |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>              | Bóle mięśni,<br>Bóle stawów,<br>Bóle kończyn                                   | Ból szczęki,<br>Skurcze mięśni,<br>Szczękościsk,<br>Osłabienie mięśni   |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                              | -  | Krwimocz,<br>Białkomocz,<br>Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny,<br>Bolesne oddawanie moczu (dyzuria)  |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku</i>               | Gorączka,<br>Osłabienie,<br>+Senność,<br>Zaburzenia tolerancji                 | Zapalenie błony śluzowej,<br>Bóle kończyn,<br>Ból,<br>Dreszcze,   |

| <b>Klasyfikacja według układów i narządów</b>    | <b>Bardzo często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i> | <b>Często</b><br><i>Wszystkie stopnie</i>  |
|--|--|--|
|  | temperatury                                      | Ból w klatce piersiowej,<br>Objawy grypopodobne,<br>+ Gorączka,<br>Reakcja związana z podaniem wlewu,<br>Reakcja w miejscu iniekcji,<br>Ból w miejscu podania wlewu,<br>ból w miejscu iniekcji |
| <i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i> | -  | Słuczenia  |

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

Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu:

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

Tabela 6: Zestawienie zdarzeń wynikających ze stosowania kapecytabiny, raportowanych po wprowadzeniu do obrotu

| <b>Klasyfikacja według układów i narządów</b> | <b>Rzadko</b>   |
|---|---|
| <i>Zaburzenia oka</i>                         | Zwężenie przewodów łzowych  |
| <i>Zaburzenia serca</i>                       | Migotanie komór,<br>Wydłużenie odstępu QT,<br>Częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes,<br>Bradykardia,<br>Skurcz naczyń |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>   | Niewydolność wątroby,<br>Cholestatyczne zapalenie wątroby   |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dłoniowo-podeszwy (patrz punkt 4.4):

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

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że HFS (wszystkie stopnie) wystąpił u 2066 (43%) pacjentów po medianie czasu wynoszącej 239 [95% CI 201, 288] dni po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną. We wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFS: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zmniejszona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1\*kg),

zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach, dłuższy czas trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (0 versus  $\geq 1$ ).

*Biegunka (patrz punkt 4.4):*

Kapecytabina może powodować biegunkę, którą stwierdzono u odsetka pacjentów wynoszącego do 50%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), dłuższy czas 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 ( $0,1 \cdot \text{kg}$ ) 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 powoduje encefalopatię, występującą z częstością poniżej 0,1%.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2):*

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat leczonych kapecytabiną w monoterapii oraz analiza pacjentów leczonych kapecytabiną jednocześnie z docetakselem wykazała zwiększenie częstości występowania wynikających z leczenia działań niepożądanych 3. i 4. stopnia, oraz wynikających z leczenia poważnych działań niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów w wieku  $< 60$  lat. U pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat leczonych kapecytabiną jednocześnie 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 niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2):*

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z niewydolnością nerek leczonych kapecytabiną w monoterapii (rak jelita grubego) wykazała wzrost częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością



nerek [36% u pacjentów bez niewydolności nerek (n=268) w porównaniu z odpowiednio 41% w łagodnej niewydolności nerek (n=257) i 54% w umiarkowanej niewydolności nerek (n=59)] (patrz punkt 5.2). Wśród pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek częściej zachodziła konieczność obniżenia dawki (44%) w porównaniu do 33% i 32% odpowiednio u pacjentów bez niewydolności nerek lub z łagodną niewydolnością nerek, a ponadto w tej grupie obserwowano zwiększony odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerwania w czasie pierwszych dwóch cykli) w porównaniu do 5% i 8%, odpowiednio u chorych bez niewydolności nerek lub z lekką niewydolnością nerek.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V\\*](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy ostrego przedawkowania to: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie śluzówek, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego, oraz zahamowanie czynności szpiku. Leczenie przedawkowania powinno być typowe dla takich przypadków i polegać 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 jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w mniejszym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

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

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/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku, przy czym lek podano w cyklach trzytygodniowych

przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> leukoworyny iv., po czym podawano 5-FU w bolusie 425 mg/m<sup>2</sup> iv., w dniach od 1 do 5, co 28 dni przez 24 tygodnie). Kapecytabina okazała się co najmniej równoważna terapii iv. 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia bez choroby w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne: 0,92; 95% CI 0,80-1,06). W całej populacji poddanej randomizacji testy różnicy kapecytabiny w porównaniu do 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia wykazały, że ryzyko względne wynosi odpowiednio 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; p = 0,068) oraz 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; p = 0,060). Mediana czasu obserwacji w momencie analizy wynosiła 6,9 roku. W zaplanowanej wcześniej analizie wieloczynnikowej Cox wykazano przewagę kapecytabiny nad 5-FU/LV w bolusie. Następujące czynniki zostały prospektywnie wzięte pod uwagę w analizie statystycznej podczas włączania do tego modelu: wiek, czas od zabiegu operacyjnego do randomizacji, płeć, wyjściowy poziom CEA, wyjściowy stan węzłów chłonnych i kraj. W populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów kapecytabina wykazała przewagę nad 5-FU/LV zarówno dla czasu wolnego od progresji choroby (HR: 0,849; 95% CI 0,739 – 0,976 p = 0,0212) jak i całkowitego czasu przeżycia (HR: 0,828; 95% CI 0,705 – 0,971 p = 0,0203).

#### Terapia skojarzona w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III u chorych na raka okrężnicy w stadium III (stadium C według Duke'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/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2-godzinny wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej bolusem 5-FU i leukoworyną. 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 zdarzeń 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, 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 przedzielono w sposób randomizowany do leczenia kapecytabiną (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1-tygodniowa przerwa, które prowadzono w cyklach 3-tygodniowych). 604 pacjentów przedzielono w sposób randomizowany do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> pc. leukoworyny dożylnie a następnie bolus 425 mg/m<sup>2</sup> pc. 5-FU, w dniach od 1. do 5., co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych stwierdzony wśród wszystkich randomizowanych chorych (ocena badacza) wyniósł 25,7% (kapecytabina) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); p<0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 140 dni (kapecytabina) w porównaniu do 144 dni (schemat Mayo). Mediana przeżycia wyniosła 392 dni (kapecytabina) w porównaniu do 391 dni (schemat Mayo). Obecnie nie są dostępne wyniki badań porównujących skuteczność kapecytabiny stosowanej w monoterapii ze skojarzonymi schematami chemioterapii pierwszego rzutu w raku jelita grubego.

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

Dane z wielośrodkowego, 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 2x2, w którym 1401 pacjentów randomizowano do czterech grup otrzymujących różne leczenie: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bewacyzumab oraz FOLFOX-4 i bewacyzumab. Tabela 6 zestawia schematy leczenia.

Tabela 7: Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC)

|  | <b>Leczenie</b>         | <b>Dawka początkowa</b>  | <b>Schemat terapeutyczny</b>   |
|--|-------------------------|--|--|
| FOLFOX-4<br>lub<br>FOLFOX-4 +<br>Bewacyzumab                               | Oksaliplatyna           | 85 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h   | Oksaliplatyna dnia 1, co 2 tygodnie  |
|  | Leukoworyna             | 200 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h  | Leukoworyna dnia 1 i 2, co 2 tygodnie  |
|  | 5-Fluorouracyl          | 400 mg/m <sup>2</sup> iv. bolus, następnie 600 mg/ m <sup>2</sup> 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<br>lub<br>XELOX+<br>Bewacyzumab                                      | Oksaliplatyna           | 130 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h  | Oksaliplatyna dnia 1, co 3 tygodnie  |
|  | Kapecytabina            | 1000 mg/m <sup>2</sup> 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 iv. 30-90 minut  | Dzień 1, przed XELOX, co 3 tygodnie  |
| 5-Fluorouracyl: iv. szybki wlew (bolus) natychmiast po podaniu leukoworyny |                         |  |  |

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

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

| <b>ANALIZA PIERWOTNA</b>   |   |  |                          |
|--|---|--|--------------------------|
| <b>XELOX/XELOX+P/<br/>XELOX+B<br/>(EPP*: N=967; ITT**: N=1017)</b> |   | <b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/<br/>FOLFOX-4+B<br/>(EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)</b> |                          |
| <b>Populacja</b>   | <b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b> |  | <b>HR<br/>(97.5% CI)</b> |
| <b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>                   |   |  |                          |
| EPP  | 241                                     | 259  | 1,05 (0,94; 1,18)        |
| ITT  | 244                                     | 259  | 1,04 (0,93; 1,16)        |

| <b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>      |   |     |                          |
|--|---|-----|--------------------------|
| EPP  | 577                                     | 549 | 0,97 (0,84; 1,14)        |
| ITT  | 581                                     | 553 | 0,96 (0,83; 1,12)        |
| <b>DODATKOWY ROK OBSERWACJI</b>                  |   |     |                          |
| <b>Populacja</b>                                 | <b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b> |     | <b>HR<br/>(97.5% CI)</b> |
| <b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b> |   |     |                          |
| EPP  | 242                                     | 259 | 1,02 (0,92; 1,14)        |
| ITT  | 244                                     | 259 | 1,01 (0,91; 1,12)        |
| <b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>      |   |     |                          |
| 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 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, razem z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie połączenie kapecytabiny (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia). W leczeniu skojarzonym stosowane były: kapecytabina w pierwszym rzucie (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) razem z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) razem z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> 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 przypadku monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95%CI 7,0 - 8,3 miesiąca; p=0,0002) w przypadku terapii schematem XELIRI.

Dane z analizy przejściowej wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, jednocześnie z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 115 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną jednocześnie z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> 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 jednocześnie z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> 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. miesiąca w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosło 80% (XELIRI plus bewacyzumab) vs. 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (XELOX plus bewacyzumab) vs. 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

#### 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 jednocześnie z oksaliplatyną w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego i (lub) odbytnicy z przerzutami, leczonych wcześniej irynotekaniem razem z fluoropirymidynami jako terapią pierwszego rzutu, przydzielono losowo do leczenia schematem XELOX lub FOLFOX-4. Dawkowanie w schematach XELOX i FOLFOX-4 (bez placebo i bewacyzumabu) przedstawiono w Tabeli 7. Wykazano, że XELOX nie jest gorszy od FOLFOX-4 pod

względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, w populacji zgodnej z protokołem badania oraz ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 9). Wyniki pokazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 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 są również przedstawione w Tabeli 8.

Tabela 9: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16967

| <b>ANALIZA PIERWOTNA</b>                         |   |   |                         |
|--|---|---|-------------------------|
| <b>XELOX</b><br>(PPP*: N=251; ITT**: N=313)      |   | <b>FOLFOX-4</b><br>(PPP*: N = 252; ITT**: N= 314) |                         |
| <b>Populacja</b>                                 | <b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b> |   | <b>HR</b><br>(97.5% CI) |
| <b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b> |   |   |                         |
| PPP  | 154                                     | 168   | 1,03 (0,87; 1,24)       |
| ITT  | 144                                     | 146   | 0,97 (0,83; 1,14)       |
| <b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>      |   |   |                         |
| PPP  | 388                                     | 401   | 1,07 (0,88; 1,31)       |
| ITT  | 363                                     | 382   | 1,03 (0,87; 1,23)       |
| <b>DODATKOWE 6 MIESIĘCY OBSERWACJI</b>           |   |   |                         |
| <b>Populacja</b>                                 | <b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b> |   | <b>HR</b><br>(97.5% CI) |
| <b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b> |   |   |                         |
| PPP  | 154                                     | 166   | 1,04 (0,87; 1,24)       |
| ITT  | 143                                     | 146   | 0,97 (0,83; 1,14)       |
| <b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>      |   |   |                         |
| PPP  | 393                                     | 402   | 1,05 (0,88; 1,27)       |
| ITT  | 363                                     | 382   | 1,02 (0,86; 1,21)       |

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

#### Zaawansowany rak żołądka:

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i cisplatiną (80 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów zrandomizowano do leczenia 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, we wlewie ciągłym w dniach od 1. do 5., co 3 tygodnie) i cisplatiną (80 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Kapecytabina stosowana jednocześnie 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 miesiąca (kapecytabina + cisplatina) vs. 5,0 miesiące (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 miesiąca (kapecytabina + cisplatina) vs. 9,3 miesiąca (5-FU + cisplatina).

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

- ECF: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie),

- cisplatyna (60 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę bez przerwy).
- EOF: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- EOX: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m<sup>2</sup> 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 jest nie mniej skuteczna od 5-FU (hazard ratio 0,86: 95% CI: 0,8 - 0,99) oraz że oksaliplatyna jest nie mniej skuteczna od cisplatyny (hazard ratio 0,92: 95% CI: 0,80 - 1,1) w badanych schematach. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,9 mies. w przypadku schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 mies. w przypadku schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 mies. w przypadku schematów zawierających cisplatynę oraz 10,4 mies. w przypadku schematów zawierających oksaliplatynę.

Kapecytabina była również stosowana jednocześnie 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 przez kapecytabinę 5-FU w monoterapii i leczeniu skojarzonym raka żołądkowo-jelitowego. Analiza zbiorcza zawierała informacje o 3097 pacjentach leczonych schematami zawierającymi kapecytabinę oraz 3074 pacjentach leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 703 dni (95% CI: 671; 745) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi kapecytabinę oraz 683 dni (95% CI: 646; 715) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Współczynnik ryzyka (hazard ratio) dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489) potwierdzając, że schematy zawierające kapecytabinę są skuteczniejsze niż schematy zawierające 5-FU.

#### Rak piersi:

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

Dane z jednego, wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w połączeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, w tym z zastosowaniem antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentek włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 1-godzinny wlew co 3 tygodnie). 256 pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci 1 godzinnej wlewu raz na 3 tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie kapecytabina + docetaksel (p=0,0126). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych w całej randomizowanej populacji (ocena badaczy) wyniósł 41,6% (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 29,7% (docetaksel w monoterapii); p=0,0058. Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie kapecytabina + docetaksel (p<0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 186 dni (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 128 dni (docetaksel w monoterapii).

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

Dane pochodzące z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych II fazy uzasadniają stosowanie kapecytabiny w monoterapii u pacjentek po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami leczenia zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie leczono 236 pacjentek z zastosowaniem kapecytabiny (1250 mg/m<sup>2</sup> 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 w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że pacjenci, którzy doświadczyli zespołu ręka-stopa (HFS), mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego niż pacjenci, u których ten zespół nie wystąpił: mediana czasu przeżycia całkowitego 1100 dni (95% CI 1007; 1200) vs. 691 dni (95% CI 638; 754) przy współczynniku HR wynoszącym 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

#### Dzieci i młodzież:

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z gruczolakorakiem jelita grubego 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/m<sup>2</sup> 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 narażenie 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/m<sup>2</sup> pc. najwyższe stężenia w surowicy (C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> w godzinach) wynosił odpowiednio: 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 i 3,34. Wartości AUC<sub>0-∞</sub> 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 mniejszym 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 porównaniu 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 (FUH<sub>2</sub>). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień piramidynowy co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

#### Eliminacja:

Okres półtrwania w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$  w godzinach) kapecytabiny, 5'-DFUR, 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 w moczu; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalanie ze stolcem jest minimalne (2,6%). Głównym metabolitem wydalany w moczu jest FBAL, który 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/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów klinicznych jak: płeć, obecność przerzutów w wątrobie lub ich brak w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg skali Karnowsky; oraz stężenia: bilirubiny, albumin i aktywności AspAT i AlAT.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów:* Zgodnie z wynikami badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z lekkim i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i całkowity wpływ 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością tego narządu. Brak danych farmakokinetycznych na temat chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

*Pacjenci z niewydolnością nerek:* Na podstawie wyników badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z lekką do ciężkiej niewydolnością nerek, nie stwierdzono wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny ma wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (35% zwiększenie AUC, gdy klirens kreatyniny zmniejsza się poniżej 50% wartości należnej) i na FBAL (114% zwiększenie AUC, gdy klirens kreatyniny zmniejsza się poniżej 50% wartości należnej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

*Pacjenci w 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 zwiększenie AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% zwiększenie wieku chorego powodowało 15% zwiększenie AUC dla FBAL). Zwiększenie to jest prawdopodobnie spowodowane zmianami czynności nerek.



*Czynniki etniczne:* Po podaniu doustnym kapecytabiny w dawce 825 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni, chorzy Japończycy (n=18) mieli około 36% mniejsze C<sub>max</sub> i 24% mniejsze AUC dla kapecytabiny niż chorzy rasy kaukaskiej (n=22). Pacjenci japońscy mieli również około 25% mniejsze C<sub>max</sub> i 34% mniejsze AUC dla FBAL niż chorzy rasy kaukaskiej. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane. Nie stwierdzono znaczących różnic w przypadku narażenia 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/m<sup>2</sup> pc./dobę).

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

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności u myszy stwierdzano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania resorpcji płodów i działania teratogennego. W przypadku podawania dużych dawek 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:*

Kroskarmeloza sodowa  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Stearnian magnezu

*Otoczka tabletki:*

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Makrogol  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al-PVC/PVDC i Al-PVC-PE-PVDC  
60 tabletek powlekanych

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Apotex Europe B.V.  
Darwinweg 20  
2333 CR Leiden  
Holandia

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

21214

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

24.05.2013

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

08/2014