

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Capecitabine Sandoz, 150 mg, tabletki powlekane
Capecitabine Sandoz, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Capecitabine Sandoz, 150 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny (*Capecitabinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 13,8 mg laktozy jednowodnej.

Capecitabine Sandoz, 500 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg kapecytabiny (*Capecitabinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 46,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Capecitabine Sandoz, 150 mg

Jasnorożowe, owalne tabletki powlekane (5,5 x 11,0 mm) z oznaczeniem „150” na jednej stronie.

Capecitabine Sandoz, 500 mg

Różowe, owalne tabletki powlekane (8,4 x 16,0 mm) z oznaczeniem „500” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Capecitabine Sandoz jest wskazany w leczeniu uzupełniającym pacjentów po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa), patrz punkt 5.1.

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

Produkt leczniczy Capecitabine Sandoz jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka w schematach zawierających pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Capecitabine Sandoz powinien przepisywać wyłącznie wykwalifikowany lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Zaleca się uważne monitorowanie stanu wszystkich pacjentów w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Tabela 1 i 2 przedstawia wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu Capecitabine Sandoz w zależności od powierzchni ciała pacjenta, odpowiednio dla początkowej dawki 1250 mg/m² pc. i 1000 mg/m² pc.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1)

Monoterapia

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa produktu Capecitabine Sandoz w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami lub miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc., podawanych dwa razy na dobę (rano i wieczorem; co odpowiada całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni, po których następuje 7-dniowa przerwa. Zalecany czas trwania leczenia uzupełniającego pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinien wynosić łącznie 6 miesięcy.

Leczenie skojarzone

Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym należy zmniejszyć dawkę początkową produktu Capecitabine Sandoz do 800-1000 mg/m² pc., jeśli podawany jest dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę, jeśli podawany jest w sposób ciągły (patrz punkt 5.1). W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 800 mg/m² pc., jeśli podawana jest dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² pc. podawanych w 1. dniu. Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego bewacyzumabu nie wpływa na dawkę początkową produktu Capecitabine Sandoz. Jeśli pacjent otrzymuje produkt Capecitabine Sandoz razem z cisplatyną, podanie cisplatyny należy poprzedzić premedykacją mającą na celu utrzymanie właściwego nawodnienia i działanie przeciwwymiotne, zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego cisplatynę. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie produktem Capecitabine Sandoz z oksaliplatyną zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji, zgodnie z opisem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego oksaliplatynę. Leczenie uzupełniające u pacjentów z rakiem jelita grubego w stadium III powinno trwać 6 miesięcy.

Rak piersi

Jeśli produkt Capecitabine Sandoz stosowany jest w leczeniu skojarzonym z docetakselem, zalecaną dawką początkową jest 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni z 7-dniową przerwą, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji dożylniej podawanej co 3 tygodnie. U tych pacjentów podanie docetakselu należy poprzedzić premedykacją doustnym glikokortykosteroidem, takim jak deksametazon (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego docetakselu).

Obliczenie dawki produktu Capecitabine Sandoz

Tabela 1. Standardowa i zmniejszona dawka obliczona w zależności od powierzchni ciała pacjenta, dla dawki początkowej kapecytabiny 1250 mg/m² pc.

Dawka 1250 mg/m ² pc. (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1250 mg/m ² pc.	Liczba tabletek 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie następuje rano i wieczorem)		Zmniejszona dawka (75%) 950 mg/m ² pc.	Zmniejszona dawka (50%) 625 mg/m ² pc.
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. Standardowa i zmniejszona dawka obliczona w zależności od powierzchni ciała pacjenta, dla dawki początkowej kapecytabiny 1000 mg/m² pc.

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

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia

Zalecenia ogólne

Działania toksyczne produktu Capecitabine Sandoz można ograniczyć przez zastosowanie leczenia objawowego i (lub) dostosowanie dawki (przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki). Dawki raz zmniejszonej nie należy zwiększać w trakcie dalszego leczenia. Jeśli w ocenie lekarza prowadzącego jest mało prawdopodobne, aby działania toksyczne stały się ciężkie lub zagrażały życiu (np. łysienie, zmiany odczuwania smaku, zmiany w obrębie paznokci), leczenie można kontynuować bez zmiany dawki lub odstawienia leku. Pacjentów przyjmujących produkt Capecitabine Sandoz należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie wystąpienia objawów umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek produktu Capecitabine Sandoz pominiętych ze względu na wystąpienie objawów toksyczności nie uzupełnia się. Niżej przedstawiono zalecane zmiany dawkowania w wypadku toksyczności.

Tabela 3. Schemat zmniejszania dawki produktu Capecitabine Sandoz (cykl 3-tygodniowy lub leczenie ciągłe)

Stopień toksyczności*	Zmiany dawki w trakcie cyklu leczenia	Zmiana dawki do zastosowania w następnym cyklu/podaniu (% dawki początkowej)
. <i>Stopień 1</i>	Dawkowanie bez zmian	Dawkowanie bez zmian
. <i>Stopień 2</i>		
-1. wystąpienie	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia do stopnia 0-1	100%
-2. wystąpienie		75%
-3. wystąpienie		50%
-4. wystąpienie	Przerwać leczenie na stałe	Nie dotyczy
. <i>Stopień 3</i>		
-1. wystąpienie	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia do stopnia 0-1	75%
-2. wystąpienie		50%
-3. wystąpienie	Przerwać leczenie na stałe	Nie dotyczy
. <i>Stopień 4</i>		
-1. wystąpienie	Przerwać leczenie na stałe <i>lub</i> jeśli w opinii lekarza dalsze leczenie będzie najkorzystniejsze dla pacjenta, przerwać leczenie do ustąpienia do stopnia 0-1	50%
-2. wystąpienie	Przerwać leczenie 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. Dane dla zespołu dłoniowo-podeszwowego i hiperbilirubinemii, patrz punkt 4.4.

Hematologia

Pacjenci z wyjściową liczbą neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ nie powinni otrzymywać produktu Capecitabine Sandoz. Jeśli pozaplanowe badanie laboratoryjne w trakcie cyklu leczenia wykaże zmniejszenie liczby neutrofilów do wartości poniżej $1,0 \times 10^9/l$ lub liczby płytek krwi do wartości poniżej $75 \times 10^9/l$, stosowanie produktu Capecitabine Sandoz należy przerwać.

Modyfikacja dawki ze względu na toksyczność, gdy produkt Capecitabine Sandoz podaje się w cyklu 3-tygodniowym w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

W celu modyfikacji dawki na skutek działania toksycznego produktu Capecitabine Sandoz

stosowanego w 3-tygodniowym cyklu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy posłużyć się wskazówkami z Tabeli 3. oraz informacjami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych dla leków stosowanych razem z Capecitabine Sandoz.

Na początku cyklu leczenia: jeśli wskazane jest opóźnienie podania produktu Capecitabine Sandoz lub innego produktu(ów) leczniczego(ych), podawanie wszystkich produktów leczniczych należy opóźnić do czasu spełnienia wymagań do ich ponownego podania.

W trakcie cyklu leczenia, gdy toksyczność nie jest w opinii lekarza prowadzącego związana ze stosowaniem produktu Capecitabine Sandoz: leczenie produktem Capecitabine Sandoz należy kontynuować, a dawkę innego produktu leczniczego zmodyfikować zgodnie z odpowiednią dla niego informacją.

Jeśli konieczne jest odstawienie na stałe innych produktu(ów) leczniczego(ych), stosowanie produktu Capecitabine Sandoz można wznowić po spełnieniu wymagań do jego ponownego podania.

Zalecenie to dotyczy wszystkich wskazań i wszystkich szczególnych grup pacjentów.

Modyfikacja dawki ze względu na toksyczność, gdy produkt Capecitabine Sandoz podaje się w terapii ciągłej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

W celu modyfikacji dawki na skutek działania toksycznego produktu Capecitabine Sandoz stosowanego w terapii ciągłej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy posłużyć się wskazówkami z Tabeli 3. oraz informacjami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych dla leków stosowanych razem z Capecitabine Sandoz.

Dostosowanie dawkowania dla szczególnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są niewystarczające, aby określić zalecenia do modyfikacji dawki. Brak dostępnych informacji w odniesieniu do stosowania produktu w zaburzeniach czynności wątroby na skutek marskości lub zapalenia wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Stosowanie produktu Capecitabine Sandoz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min [wg wzoru Cockcrofta i Gaulta] przed leczeniem). Częstość działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wyjściowy klirens kreatyniny 30-50 ml/min) jest większa niż w ogólnej populacji. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zmniejszenie początkowej dawki 1250 mg/m² pc. do 75% jej wartości. Zmniejszenie dawki u tych pacjentów nie jest konieczne, jeśli dawka początkowa wynosiła 1000 mg/m² pc. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek (wyjściowy klirens kreatyniny 51-80 ml/min) zmiana dawki początkowej nie jest zalecana. Należy uważnie kontrolować stan pacjenta i jeśli wystąpią u niego działania niepożądane stopnia 2., 3. lub 4., należy natychmiast przerwać leczenie, modyfikując następną dawkę według wskazówek z Tabeli 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia do wartości poniżej 30 ml/min, stosowanie produktu Capecitabine Sandoz należy przerwać. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek odnoszą się zarówno do monoterapii, jak i do leczenia skojarzonego (patrz również niżej „Osoby w podeszłym wieku”).

Osoby w podeszłym wieku

Zmiana dawki początkowej produktu Capecitabine Sandoz stosowanego w monoterapii nie jest konieczna.

Jednak działania niepożądane 3. lub 4. stopnia występują częściej u pacjentów w wieku ≥ 60 lat niż u młodszych pacjentów.

Gdy produkt Capecitabine Sandoz stosowano w leczeniu skojarzonym, u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) występowało więcej działań niepożądanych stopnia 3. i 4., w tym działań prowadzących do przerwania leczenia, niż u młodszych pacjentów. Wskazane jest staranne kontrolowanie przebiegu

leczenia pacjentów w wieku ≥ 60 lat.

- *Leczenie skojarzone z docetakselem*: u pacjentów w wieku co najmniej 60 lat stwierdzono zwiększoną częstość związanych z leczeniem działań niepożądanych 3. i 4. stopnia oraz ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 5.1). U pacjentów w wieku 60 lat lub starszych zaleca się zmniejszenie początkowej dawki produktu Capecitabine Sandoz do 75% (950 mg/m² pc. dwa razy na dobę). Jeśli zastosowanie u pacjentów ≥ 60 lat zmniejszonej dawki początkowej produktu Capecitabine Sandoz w skojarzeniu z docetakselem nie wywołało działań niepożądanych, dawkę produktu Capecitabine Sandoz można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania kapecytabiny u dzieci i młodzieży w leczeniu raka jelita grubego, odbytnicy, żołądka i piersi.

Sposób podawania

Tabletki Capecitabine Sandoz należy przyjmować w ciągu 30 minut od posiłku, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciężkie i nieoczekiwane reakcje na leczenie fluoropirymidynami w wywiadzie.
- Nadwrażliwość na kapecytabinę, na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na fluorouracyl.
- Stwierdzony niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), patrz punkt 4.4.
- Okres ciąży i karmienia piersią.
- Ciężka leukopenia, neutropenia i małopłytkowość.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami, tj. brywudyna (patrz punkt 4.5).
- Przeciwwskazania do stosowania któregośkolwiek z produktów leczniczych stosowanych w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie wymaga zaprzestania leczenia, choć może być konieczne wstrzymanie podania kolejnych dawek lub zmniejszenie dawki.

Biegunka

Stan pacjentów z ciężką biegunką należy uważnie monitorować, a w razie odwodnienia uzupełniać płyny i elektrolity. Można zastosować standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka stopnia 2. (wg NCIC CTC) oznacza zwiększenie liczby wypróżnień do 4-6 na dobę lub wypróżnienia w nocy, stopnia 3. od 7 do 9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka stopnia 4. to co najmniej 10 wypróżnień na dobę lub biegunka krwawa, bądź konieczność żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Odwodnienie

Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia lub, jeśli wystąpi, korygować. Odwodnienie może wystąpić nagle u pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką. Odwodnienie może prowadzić do ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub otrzymujących kapecytabinę jednocześnie z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Ostra niewydolność nerek na skutek odwodnienia może zakończyć się zgonem. Jeśli wystąpi odwodnienie stopnia 2. (lub wyższego) leczenie kapecytabiną należy natychmiast przerwać, a odwodnienie skorygować. Leczenia nie należy wznawiać do czasu odpowiedniego nawodnienia pacjenta i wyrównania lub opanowania każdej potencjalnej przyczyny odwodnienia. W razie konieczności należy zastosować modyfikację dawki dostosowaną do czynnika wywołującego

działanie niepożądane (patrz punkt 4.2).

Zespół dłoniowo-podeszwowy (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa lub rumień kończynowy wywołany chemioterapią).

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. definiuje się jako drętwienie, zaburzenia czucia/kłucie, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp, i (lub) dyskomfort, który nie zaburza 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. oznacza wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, powstawanie pęcherzy i silny ból rąk i (lub) stóp, i (lub) znaczny dyskomfort uniemożliwiający pracę lub codzienne czynności życiowe. Jeśli wystąpi zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 2. lub 3., podawanie kapecytabiny należy przerwać do czasu jego ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia do stopnia 1. Po wystąpieniu objawów zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 3. kolejne dawki kapecytabiny należy zmniejszyć. Jeśli kapecytabina stosowana jest w skojarzeniu z cisplatyną, nie zaleca się podawania witaminy B₆ (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego ze względu na doniesienia o możliwości zmniejszenia skuteczności cisplatyny. Istnieją pewne dowody na skuteczność deksantanolu w zapobieganiu zespołowi dłoniowo-podeszwowemu u pacjentów leczonych kapecytabiną.

Kardiotoksyczność

Kardiotoksyczność wiąże się z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje zawał mięśnia sercowego, dławicę piersiową, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą występować częściej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie. U pacjentów otrzymujących kapecytabinę notowano zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* i bradykardię), dławicę piersiową, zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i kardiomiopatię. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężką chorobą serca, zaburzeniami rytmu i dławicą piersiową w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Hipo- lub hiperkalcemia

Podczas leczenia kapecytabiną opisywano przypadki hipo- lub hiperkalcemii. Należy zachować ostrożność u pacjentów z wcześniejszą hipo- lub hiperkalcemią (patrz punkt 4.8).

Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego

Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, np. z przerzutami do mózgu lub neuropatią (patrz punkt 4.8).

Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe

Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi, gdyż leczenie kapecytabiną może je zaostrzyć.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny

W badaniu interakcji lekowych z zastosowaniem warfaryny podanej w dawce pojedynczej stwierdzono znaczące zwiększenie średniej wartości AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te wskazują na interakcję, prawdopodobnie w wyniku zahamowania przez kapecytabinę systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kapecytabinę i doustne leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny należy ściśle kontrolować parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikować dawkę leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, przebieg leczenia kapecytabiną pacjentów z zaburzeniami lekkimi do umiarkowanych należy uważnie kontrolować, bez względu na obecność lub brak przerzutów w wątrobie. W razie związanego z leczeniem zwiększenia stężenia bilirubiny >3,0 x GGN (górną granicy normy) lub zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) do

wartości $>2,5 \times \text{GGN}$, stosowanie kapecytabiny należy przerwać. Monoterapię kapecytabiną można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się do wartości $\leq 3 \times \text{GGN}$ lub gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych osiągnie wartość $\leq 2,5 \times \text{GGN}$.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) działania niepożądane stopnia 3. lub 4. występują częściej niż w populacji ogólnej (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD)

W rzadkich przypadkach nieoczekiwane, ciężkie działanie toksyczne (tj. zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, neutropenia i neurotoksyczność) podczas stosowania 5-FU przypisywano niedoborowi aktywności DPD. Dlatego nie można wykluczyć związku między zmniejszoną aktywnością DPD a nasileniem toksycznego działania 5-FU, potencjalnie prowadzącego do zgonu. Pacjenci ze stwierdzonym niedoborem DPD nie powinni być leczeni kapecytabiną (patrz punkt 4.3). U pacjentów z nierozpoznanym niedoborem DPD może wystąpić podczas leczenia kapecytabiną zagrażające życiu działanie toksyczne w postaci ostrego przedawkowania (patrz punkt 4.9). W razie wystąpienia ostrej toksyczności stopnia 2-4, leczenie trzeba natychmiast przerwać do czasu ustąpienia objawów. Decyzję o zaprzestaniu leczenia należy podejmować biorąc pod uwagę ocenę kliniczną początku działania toksycznego, jego trwania i nasilenia.

Powikłania okulistyczne

U pacjentów, zwłaszcza z chorobami oczu w wywiadzie, należy uważnie kontrolować, czy nie występują u nich powikłania okulistyczne, takie jak zapalenie rogówki lub inne schorzenia rogówki. W wypadkach klinicznie uzasadnionych należy wdrożyć leczenie okulistyczne.

Ciężkie reakcje skórne

Kapecytabina może powodować ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Stosowanie kapecytabiny u pacjentów, u których w czasie leczenia wystąpią ciężkie reakcje skórne, należy przerwać.

Ponieważ substancją pomocniczą tego produktu leczniczego jest laktoza jednowodna, nie należy go stosować 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 interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Substraty dla izoenzymu 2C9 cytochromu P450

Poza warfaryną nie przeprowadzono formalnych badań interakcji lekowych między kapecytabiną a innymi substratami CYP2C9. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kapecytabiny z substratami dla izoenzymu 2C9 (tj. fenytoina). Patrz także niżej: interakcje z lekami przeciwwątrobowymi z grupy pochodnych kumaryny oraz punkt 4.4.

Leki przeciwwątrobowe z grupy pochodnych kumaryny

Istnieją doniesienia o zmianie parametrów krzepnięcia i (lub) krwawieniu u pacjentów otrzymujących kapecytabinę jednocześnie z takimi lekami przeciwwątrobowymi pochodnych kumaryny, jak warfaryna i fenpropakumon. Reakcje te występowały w czasie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną, a w kilku przypadkach w ciągu jednego miesiąca po zakończeniu stosowania kapecytabiny. W klinicznym badaniu interakcji farmakokinetycznej po podaniu warfaryny w pojedynczej dawce 20 mg leczenie kapecytabiną zwiększało wartość AUC dla S-warfaryny o 57%, a wartość INR o 91%. Ponieważ metabolizm R-warfaryny pozostał bez zmiany, uzyskane wyniki wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie wpływa na izoenzymy 1A2 i 3A4. Należy regularnie kontrolować, czy u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki

przeciwwkrzepowe z grupy pochodnych kumaryny i kapecytabinę nie zmieniają się parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio modyfikować dawkę leku przeciwwkrzepowego.

Fenytoina

Podczas jednoczesnego stosowania kapecytabiny i fenytoiny notowano pojedyncze przypadki zwiększenia stężenia fenytoiny w osoczu, prowadzące do wystąpienia objawów zatrucia fenytoiną. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i kapecytabiną należy regularnie kontrolować stężenie fenytoiny w osoczu.

Kwas folinowy/kwas foliowy

Badanie jednoczesnego stosowania kapecytabiny i kwasu folinowego wykazało, że kwas folinowy nie wpływa istotnie na farmakokinetykę kapecytabiny i jej metabolitów. Wpływa jednak na farmakodynamikę kapecytabiny i może zwiększać jej toksyczność: maksymalna dawka tolerowana (MTD) kapecytabiny podawanej w monoterapii według schematu z przerwami wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, zaś tylko 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy jest podawana w skojarzeniu z kwasem folinowym (doustnie 30 mg dwa razy na dobę). Zmiana terapii z 5-FU/LV na kapecytabinę może wiązać się z istotnym nasileniem toksyczności. Dotyczy to również podawania kwasu foliowego z powodu niedoboru folianów w wyniku podobieństwa kwasu folinowego i foliowego.

Sorywudyna i pochodne

Opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU, wynikającą z hamowania przez sorywudynę aktywności dehydrogenazy pirymidynowej. Interakcja ta, prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon. Dlatego kapecytabiny nie wolno podawać jednocześnie z sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie co najmniej 4-tygodniowej przerwy między zakończeniem leczenia sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna a rozpoczęciem leczenia kapecytabiną.

Leki zobojętniające

Badano wpływ leków zobojętniających zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielkie zwiększenie stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5'-DFCR) i brak wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

Allopurynol

Obserwowano interakcje między allopurynolem i 5-FU, która mogła spowodować zmniejszenie skuteczności 5-FU. Nie należy stosować jednocześnie allopurynolu i kapecytabiny.

Interferon alfa

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

Radioterapia

Maksymalna dawka tolerowana (MTD) kapecytabiny podawanej w monoterapii według schematu z przerwami wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, zaś stosowanej w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy podawana jest w sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie 6-tygodniowego cyklu radioterapii.

Oksaliplatyna

Podczas stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub z oksaliplatyną i bewacyzumabem nie obserwowano żadnych klinicznie istotnych różnic w ekspozycji na kapecytabinę lub jej metabolity, wolną platynę lub platynę całkowitą.

Bewacyzumab

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu bewacyzumabu na parametry farmakokinetyczne kapecytabiny lub jej metabolitów w obecności oksaliplatyny.

Interakcje z pokarmem

We wszystkich badaniach klinicznych zalecano pacjentom przyjmowanie kapecytabiny w ciągu 30 minut od posiłku. Dostępne obecnie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności odnoszą się do przyjmowania kapecytabiny z pokarmem, dlatego zaleca się taki sposób podawania leku. Podawanie z pokarmem zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia ciąży w trakcie leczenia kapecytabiną. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu. Podczas leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma badań dotyczących stosowania kapecytabiny u kobiet w ciąży, ale należy przyjąć, że kapecytabina podawana kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt kapecytabina powodowała obumarcie zarodka i działanie teratogenne. Są to spodziewane działania pochodnych fluoropirymidyny. Stosowanie kapecytabiny w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kapecytabina przenika do mleka kobiecego. W mleku karmiących myszy stwierdzono znaczące ilości kapecytabiny i jej metabolitów. Karmienie piersią należy przerwać na czas leczenia kapecytabiną.

Płodność

Nie ma badań dotyczących wpływu kapecytabiny na płodność. W kluczowych badaniach uczestniczyły wyłącznie kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni, którzy wyrazili zgodę na stosowanie akceptowalnych metod antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie badania i przez odpowiedni czas po jego zakończeniu.

W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ kapecytabiny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny określono na podstawie danych uzyskanych od ponad 3000 pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w wielu wskazaniach. Profile bezpieczeństwa kapecytabiny stosowanej w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy są porównywalne. Szczegóły dotyczące dużych badań, w tym schematy badań i główne wyniki w odniesieniu do skuteczności, patrz punkt 5.1.

Najczęściej zgłaszane i (lub) klinicznie istotne działania niepożądane związane z leczeniem (ang. adverse drug reactions, ADR) to zaburzenia żołądka i jelit (zwłaszcza biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwy), uczucie zmęczenia, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxyczność, nasilenie zaburzeń czynności nerek u osób z osłabioną wcześniej czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Działania niepożądane uznane przez badacza za możliwe, prawdopodobnie lub w niewielkim stopniu związane z podawaniem kapecytabiny, wymieniono w Tabeli 4 dla kapecytabiny w monoterapii oraz w Tabeli 5 dla kapecytabiny stosowanej w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w wielu wskazaniach. Częstość działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane produktu wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Kapecytabina w monoterapii

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii na podstawie połączonej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów (badania M66001, SO14695 i SO14796). Działania niepożądane kwalifikowano do odpowiedniej grupy częstości zgodnie z całkowitą częstością w analizie zebranych danych.

Tabela 4. Działania niepożądane notowane u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopnia 3-4) lub uznane za istotne medycznie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	Zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie nosa i gardła, zakażenie dolnych dróg oddechowych	Posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, drożdżycy jamy ustnej, grypa, zakażenie przewodu pokarmowego, zakażenie grzybicze, zakażenie, ropień zęba
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	-	-	Tłuszczak
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	-	Neutropenia, niedokrwistość	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego) /wydłużenie czasu protrombinowego
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-	Nadwrażliwość

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopnia 3-4) lub uznane za istotne medycznie</i>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Jadłowstręt	Odwodnienie, zmniejszenie masy ciała	Cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łąknienia, niedożywienie, hipertriglicydemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	Bezsennaść, depresja	Stan splątania, napad paniki, nastrój depresyjny, zmniejszone libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	Ból głowy, letarg, zawroty głowy, parastezje, zaburzenia smaku	Afazja, osłabienie pamięci, ataksja, omdlenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa
<i>Zaburzenia oka</i>	-	Nasilone łzawienie, Zapalenie spojówek, podrażnienie oka	Zmniejszona ostrość widzenia, podwójne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	-	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha
<i>Zaburzenia serca</i>	-	-	Niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	-	Zakrzepowe zapalenie żył	Zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie tętnicze, wybroczyny krwawe, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca, obwodowe odczucie zimna
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	-	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wyciek z nosa	Zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopnia 3-4) lub uznane za istotne medycznie</i>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka, wymioty, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcie, ból w nadbrzuszu, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	Niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, ból w podbrzuszu, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, choroba refluksowa przełyku, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	Hiperbilirubinemia, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Żółtaczka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	Wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, wysypka grudkowata, złuszczenie się skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	Powstawanie pęcherzy, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcja fotowrażliwości, rumień dłoni, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	-	Ból kończyn, ból pleców, ból stawów	Obrzęk stawów, ból kości, ból twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	-	Wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, nokturia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-	Krwawienie z dróg rodnych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Uczucie zmęczenia, osłabienie	Gorączka, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	Obrzęk, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała

Kapecytabina w leczeniu skojarzonym

W tabeli 5 wymieniono działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w wielu wskazaniach, na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania uzyskanych od ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane dodawano do odpowiednich grup częstości (bardzo częste lub częste) zgodnie z największą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych i tylko wtedy, gdy występowały **oprócz** objawów obserwowanych podczas stosowania kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały **częściej** niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii (patrz Tabela 4.). Niezbyt częste działania niepożądane zgłaszane podczas skojarzonego leczenia z zastosowaniem kapecytabiny są zgodne z działaniami niepożądanymi notowanymi po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii albo po monoterapii innymi produktami leczniczymi użytymi w leczeniu skojarzonym (w piśmiennictwie i (lub) w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Niektóre z działań niepożądanych są reakcjami obserwowanymi często podczas stosowania produktu leczniczego użytego w leczeniu skojarzonym (np. obwodowa neuropatia czuciowa w przypadku docetakselu lub oksaliplatyny, nadciśnienie tętnicze w przypadku bewacyzumabu), nie można jednak wykluczyć ich nasilenia na skutek zastosowania kapecytabiny.

Tabela 5. Zestawienie powiązanych działań niepożądanych notowanych u pacjentów otrzymujących kapecytabinę w terapii skojarzonej **dotychczas** do działań obserwowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub występujących **częściej** niż podczas monoterapii kapecytabiną.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	Półpasiec, zakażenie dróg moczowych, drożdżycza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa, grypa, ⁺ zakażenie, opryszczka wargowa
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	⁺ Neutropenia, ⁺ leukopenia, ⁺ niedokrwistość, ⁺ gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, ⁺ gorączka neutropeniczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	Nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zmniejszony apetyt	Hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	Zaburzenia snu, lęk
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku, ból głowy	Neurotoksyczność, drżenie, nerwoból, reakcja nadwrażliwości, niedoczulica
<i>Zaburzenia oka</i>	Nasilone łzawienie	Zaburzenia widzenia, suchość oka, ból oka, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	Szumy uszne, niedosłuch
<i>Zaburzenia serca</i>	-	Migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał mięśnia sercowego

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Obrzęk nóg, nadciśnienie tętnicze, +zatorowość i zakrzepica	Zaczerwienienie skóry, niedociśnienie tętnicze, przełom nadciśnieniowy, uderzenia gorąca, 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>	Zaparcie, niestrawność	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, odczucie napięcia w obrębie brzucha, choroba refluksowa przełyku, ból jamy ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, ból w podbrzuszu, zaburzenia czucia w jamie ustnej, mrowienie w jamie ustnej, niedoczulica jamy ustnej, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	Nieprawidłowa czynność wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie, zmiany w obrębie paznokci	Nadmierne pocenie się, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni, ból stawów, ból kończyn	Ból zuchwy, skurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	Krwiomocz, białkomocz, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, bolesne oddawanie moczu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Gorączka, osłabienie, +letarg, nietolerancja temperatury	Zapalenie błon śluzowych, ból kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, +gorączka, reakcja związana z podaniem infuzji, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	Stłuczenia

+ Dla każdego terminu częstość odnosiła się do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość określono w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3–4. Działania niepożądane dodaje się według największej częstości odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań dotyczących leczenia skojarzonego.

Doświadczenie po dopuszczeniu kapecytabiny do obrotu

Następujące dodatkowe ciężkie działania niepożądane zidentyfikowano w okresie po wprowadzeniu kapecytabiny do obrotu:

Tabela 6. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu kapecytabiny do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia oka</i>	Zwężenie przewodów łzowego, zaburzenia rogówki, zapalenie rogówki, punktowate zapalenie rogówki	
<i>Zaburzenia serca</i>	Migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> , bradykardia, skurcz naczyń	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Niewydolność wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Skórny toczeń rumieniowaty	Ciężkie reakcje skórne, tj. zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Ostra niewydolność nerek na skutek odwodnienia	

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dłoniowo-podeszwowo (patrz punkt 4.4)

W przypadku kapecytabiny podawanej co 3 tygodnie w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę w dniach od 1. do 14., częstość zespołu dłoniowo-podeszwowego (ang. hand-foot syndrome, HFS) w nasileniu wszystkich stopni wynosiła od 53% do 60% w badaniach kapecytabiny stosowanej w monoterapii (w tym w badaniach leczenia uzupełniającego raka okrężnicy, leczenia raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami oraz leczenia raka piersi) i 63% w grupie otrzymującej kapecytabinę z docetakselem w leczeniu raka piersi z przerzutami. W przypadku dawki kapecytabiny podawanej co 3 tygodnie w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę w dniach od 1. do 14. tygodnie (leczenie skojarzone), częstość HFS w nasileniu wszystkich stopni wynosiła od 22% do 30%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych z danymi od ponad 4700 pacjentów otrzymujących kapecytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że HFS (wszystkie stopnie) wystąpił u 2066 (43%) pacjentów po medianie czasu wynoszącej 239 dni (95% CI 201, 288) po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną. We wszystkich analizowanych badaniach następujące zmienne były istotnie statystycznie związane ze zwiększonym ryzykiem HFS: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gramy), zmniejszona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1*kg), zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach, wydłużony czas trwania badanego leczenia (tygodnie), starszy wiek (przy 10-letnich interwałach), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (0 wobec ≥ 1).

Biegunka (patrz punkt 4.4)

Kapecytabina może wywołać biegunkę, którą obserwowano u nawet do 50% pacjentów.

Metaanaliza 14 badań klinicznych z danymi od ponad 4700 pacjentów otrzymujących kapecytabinę wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach następujące zmienne były istotnie statystycznie związane ze zwiększonym ryzykiem biegunki: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gramy), wydłużony czas trwania badanego leczenia (tygodnie), starszy wiek (przy 10-letnich interwałach) oraz płeć żeńska. Następujące zmienne były istotnie statystycznie związane ze zmniejszonym ryzykiem biegunki: zwiększona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1*kg) i zwiększona względna

intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach.

Kardiotoksyczność (patrz punkt 4.4)

Analiza łącznych danych z 7 badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z udziałem 949 pacjentów (2 badania kliniczne III fazy i 5 badań II fazy dotyczących raka okrężnicy i odbytnicy z przerzutami oraz raka piersi z przerzutami) wykazała, że po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii oprócz działań niepożądanych wymienionych w tabelach 4 i 5, następujące działania występowały z częstością mniejszą niż 0,1%: kardiomiopatia, niewydolność serca, nagły zgon i dodatkowe skurcze komorowe.

Encefalopatia

Poza działaniami niepożądanymi wymienionymi w tabelach 4 i 5, powyższa analiza łącznych danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań wykazała, że stosowanie kapecytabiny w monoterapii jest także związane z encefalopatią występującą z częstością mniejszą niż 0,1%.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2)

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

Metaanaliza 14 badań klinicznych z danymi od ponad 4700 pacjentów otrzymujących kapecytabinę wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach starszy wiek (przy 10-letnich interwałach) jest istotnie statystycznie związany ze zwiększonym ryzykiem HFS i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju neutropenii.

Płeć

Metaanaliza 14 badań klinicznych z danymi od ponad 4700 pacjentów otrzymujących kapecytabinę wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach płeć żeńska jest statystycznie istotnie związana ze zwiększonym ryzykiem HFS i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju neutropenii.

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

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny u pacjentów otrzymujących lek w monoterapii (rak okrężnicy i odbytnicy), którzy mieli zaburzenia czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, wykazała zwiększenie częstości związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (36% u pacjentów bez zaburzeń czynności nerek ($n=268$) wobec 41% u pacjentów z zaburzeniami lekkimi ($n=257$) i 54% u pacjentów z zaburzeniami umiarkowanymi ($n=59$), patrz punkt 5.2. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek częściej zmniejszano dawkę (44%) w porównaniu z odpowiednio 33% i 32% pacjentów bez zaburzeń lub z zaburzeniami lekkimi, a ponadto w tej grupie obserwowano większy odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerwania w czasie pierwszych dwóch cykli) w porównaniu z, odpowiednio, 5% i 8% pacjentów bez zaburzeń czynności nerek lub z zaburzeniami lekkimi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Do objawów ostrego przedawkowania należą nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błon śluzowych, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego. W razie przedawkowania należy zastosować typowe w takich przypadkach leczenie oraz zabiegi podtrzymujące, mające na celu opanowanie występujących objawów klinicznych i zapobieganie rozwojowi powikłań.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznego 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w kilku etapach reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzymem odpowiedzialnym za ostateczne przekształcenie do 5-FU jest fosforylaza tymidynowa (ThyPase), obecna w tkankach guza, ale również w prawidłowych tkankach, choć zwykle w mniejszym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetaksem, co może mieć związek ze zwiększeniem przez docetaksel aktywności fosforylasy tymidynowej.

Dowodzono, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do zablokowania metylacji kwasu dezoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, zakłócając w ten sposób syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ponieważ DNA i RNA mają zasadnicze znaczenie dla podziału i wzrostu komórki, działanie 5-FU może spowodować niedobór tymidyny, prowadzący do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach, które szybko dzielą się i szybko metabolizują 5-FU.

Rak okrężnicy oraz rak jelita grubego i odbytnicy

Leczenie uzupełniające kapecytabiną w monoterapii u chorych z rakiem okrężnicy

Dane z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy u pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa) uzasadniają stosowanie kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 24 tygodnie kapecytabinę w 3-tygodniowych cyklach (1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy) lub grupy otrzymującej dożylnie 5-FU i leukoworynę (LV) [schemat kliniki Mayo: przez 24 tygodnie co 28 dni dożylnie 20 mg/m² pc. leukoworyny, następnie 425 mg/m² pc. 5-FU w bolusie, w dniach od 1. do 5.]. Okres przeżycia bez choroby w populacji zgodnej z protokołem po zastosowaniu kapecytabiny i dożylnie 5-FU/LV był co najmniej równoważny (ryzyko względne: 0,92; 95% CI [0,80-1,06]). W całej populacji poddanej randomizacji testy różnicy między kapecytabiną a 5-FU/LV w odniesieniu do 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. Do celów analizy statystycznej prospektywnie określono następujące czynniki podczas włączania do tego modelu: wiek, czas od operacji do randomizacji, płeć, wyjściowe stężenie CEA (ang. carcinoembryonic antigen), wyjściowy stan węzłów chłonnych oraz kraj. W całej populacji zrandomizowanych pacjentów wykazano przewagę kapecytabiny nad 5-FU/LV

zarówno w odniesieniu do czasu bez 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 z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy u pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C według Dukesa) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną (XELOX) w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie NO16968). W badaniu tym 944 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 24 tygodnie kapecytabinę w 3-tygodniowych cyklach (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy) w skojarzeniu z oksaliplatyną (dożylnie 130 mg/m² pc. pierwszego dnia w 2-godzinnej infuzji co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej bolus 5-FU i leukoworynę. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego, którym było przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival, DFS) w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat, ITT) wykazała, że schemat XELOX był znacząco lepszy niż 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Trzyletni wskaźnik DFS wynosił 71% dla schematu XELOX w porównaniu z 67% dla 5-FU/LV. Analiza danych dla drugorzędowego punktu końcowego, którym było przeżycie wolne od nawrotu (ang. recurrence-free survival, RFS) potwierdza powyższe wyniki z HR=0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) dla schematu XELOX w porównaniu z 5-FU/LV. W grupie otrzymującej schemat XELOX wykazano trend w kierunku poprawy całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS) z HR=0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), co oznacza zmniejszenie ryzyka zgonu o 13%. Pięcioletni wskaźnik OS wynosił 78% dla schematu XELOX w porównaniu z 74% dla 5-FU/LV. Dane dotyczące skuteczności pochodzą z obserwacji, która trwała średnio (mediana) 59 miesięcy dla OS i 57 miesięcy dla DFS. Odsetek pacjentów z populacji ITT wyłączonych z badania z powodu działań niepożądanych był większy w grupie otrzymującej schemat XELOX (21%) niż w grupie otrzymującej monoterapię 5-FU/LV (9%).

Kapecytabina w monoterapii rozsialego raka jelita grubego

Dane z dwóch jednakowo zaplanowanych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych III fazy (SO14695, SO14796) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniach tych 603 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej kapecytabinę w 3-tygodniowych cyklach (przez 2 tygodnie 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę, następnie 1-tygodniowa przerwa), zaś 604 pacjentów do grupy otrzymującej 5-FU i leukoworynę (schemat Mayo: co 28 dni dożylnie 20 mg/m² pc. leukoworyny, następnie bolus 425 mg/m² pc. 5-FU, w dniach od 1. do 5.). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych u wszystkich randomizowanych pacjentów (ocena badacza) wyniósł 25,7% (kapecytabina) w porównaniu z 16,7% (schemat Mayo); p<0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 140 dni (kapecytabina) wobec 144 dni (schemat Mayo). Mediana przeżycia wyniosła 392 dni (kapecytabina) wobec 391 dni (schemat Mayo). Obecnie nie są dostępne wyniki badań porównujących skuteczność monoterapii kapecytabiną 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 celowość stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub 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 przydzielono losowo do dwóch różnych grup terapeutycznych: XELOX lub FOLFOX-4 i następującego po nim badania według schematu 2x2, w którym 1401 pacjentów randomizowano do czterech różnych grup terapeutycznych: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bewacyzumab oraz FOLFOX-4 i bewacyzumab. Schematy leczenia: patrz Tabela 7.

Tabela 7. Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC)

	Leczenie	Dawka początkowa	Schemat leczenia
FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + bewacyzumab	Oksaliplatyna	85 mg/m ² pc. iv. 2 godziny	Oksaliplatyna w dniu 1., co 2 tygodnie
	Leukoworyna	200 mg/m ² iv. pc. 2 godziny	Leukoworyna w dniach 1. i 2., co 2 tygodnie
	5-fluorouracyl	400 mg/m ² pc. iv. bolus, następnie 600 mg/m ² pc. iv. 22 godziny	5-fluorouracyl iv. bolus/infuzja, w dniach 1. i 2., co 2 tygodnie
	Placebo lub bewacyzumab	5 mg/kg mc. iv. 30-90 minut	Dzień 1., przed FOLFOX-4, co 2 tygodnie
XELOX lub XELOX+ bewacyzumab	Oksaliplatyna	130 mg/m ² pc. iv. 2 godziny	Oksaliplatyna w dniu 1., co 3 tygodnie
	Kapecytabina	1000 mg/m ² pc. doustnie 2 razy na dobę	Kapecytabina doustnie 2 razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień przerwy)
	Placebo lub bewacyzumab	7,5 mg/kg mc. iv. 30-90 minut	Dzień 1., przed XELOX, co 3 tygodnie
5-fluorouracyl: dożylnie bolus bezpośrednio po podaniu leukoworyny			

W ogólnym porównaniu wykazano, że wynik leczenia w ramionach zawierających XELOX był nie gorszy od wyniku leczenia w ramionach zawierających FOLFOX-4 w odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (patrz tabela 8). Wyniki wykazały równoważność XELOX wobec FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz tabela 8). Porównanie XELOX plus bewacyzumab z FOLFOX-4 plus bewacyzumab było pierwotnie zaplanowaną analizą badawczą. W porównaniu podgrup terapeutycznych XELOX plus bewacyzumab był podobny do FOLFOX-4 plus bewacyzumab 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 wynosiła 1,5 roku; dane z analiz wykonanych po kolejnym 1 roku również przedstawiono w tabeli 8. Jednak analiza czasu przeżycia wolnego od progresji dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła wyników ogólnej analizy PFS i OS: współczynnik ryzyka dla schematu XELOX wobec FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI [1,07-1,44]. Wprawdzie analizy czułości wykazują, że różnice w schematach podawania chemioterapii oraz czasach pomiaru parametrów guza mają wpływ na analizę PFS w trakcie leczenia, ale nie znaleziono pełnego wytłumaczenia tego wyniku.

Tabela 8: 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”

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu III fazy (CAIRO) oceniano działanie kapecytabiny stosowanej przez 2 tygodnie w 3-tygodniowych cyklach w dawce początkowej 1000 mg/m² pc. w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej leczenie sekwencyjne (n=410), albo grupy otrzymującej leczenie skojarzone (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m² pc. pierwszego dnia) i w trzecim rzucie skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. w pierwszym dniu). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m² pc. w pierwszym dniu) (XELIRI) i kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pc. w pierwszym dniu). Wszystkie cykle terapeutyczne trwały 3 tygodnie. W pierwszym rzucie leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI [5,1-6,2]) w przypadku monoterapii kapecytabiną oraz 7,8 miesiąca (95% CI [7,0-8,3]; p=0,0002) w przypadku terapii XELIRI. Jednak było to związane ze zwiększeniem częstości toksyczności żołądkowo-jelitowej i neutropenii podczas leczenia pierwszego rzutu XELIRI (odpowiednio 26% i 11% dla XELIRI i kapecytabiny w pierwszej linii leczenia).

W trzech randomizowanych badaniach u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami porównywano schemat XELIRI ze schematem FOLFIRI (5-FU+ irynotekan). Na schemat XELIRI składała się kapecytabina w dawce 1000 mg/m² pc. podawanej dwa razy na dobę od 1. do 14. dnia 3-tygodniowego cyklu leczenia w skojarzeniu z irynotekaniem w dawce 250 mg/m² pc. podawanej w 1. dniu. W największym badaniu (BICC-C) pacjentów przydzielono losowo do leczenia FOLFIRI (n=144) lub 5-FU w bolusie (mIFL) (n=145) lub XELIRI (n=141) w otwartej fazie badania i dodatkowo randomizowano (faza z podwójnie ślełą próbą) do leczenia celekoksybem lub placebo. Mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca dla FOLFIRI, 5,9 miesiąca dla mIFL (p=0,004) w porównaniu z FOLFIRI oraz 5,8 miesiąca dla XELIRI (p=0,015). Mediana OS wyniosła 23,1 miesiąca dla FOLFIRI, 17,6 miesiąca dla mIFL (p=0,09) i 18,9 miesiąca dla XELIRI (p=0,27). U pacjentów leczonych XELIRI częściej niż u pacjentów leczonych FOLFIRI notowano objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej (biegunka odpowiednio u 48% i 14% pacjentów).

W badaniu EORTC pacjentów przydzielono losowo do leczenia w ramach fazy otwartej schematem FOLFIRI (n=41) lub XELIRI (n=44) z dodatkową randomizacją do leczenia w fazie z podwójnie ślełą próbą celekoksybem lub placebo. Mediany PFS i przeżycia całkowitego (OS) były krótsze dla XELIRI w porównaniu z FOLFIRI (PFS 5,9 vs. 9,6 miesiąca i OS 14,8 vs. 19,9 miesiąca), ponadto biegunka występowała częściej u pacjentów otrzymujących XELIRI (41%) niż FOLFIRI (5,1%).

W badaniu opublikowanym przez Skof i wsp. Pacjentów przydzielono losowo do leczenia FOLFIRI lub XELIRI. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 49% w grupie XELIRI i 48% w grupie FOLFIRI (p=0,76). Po zakończeniu leczenia u 37% pacjentów leczonych XELIRI i u 26% leczonych FOLFIRI nie stwierdzono obecności choroby (p=0,56). Toksyczność obu schematów leczenia była podobna z wyjątkiem neutropenii, którą notowano częściej u pacjentów leczonych schematem FOLFIRI.

Montagnani i wsp. wykorzystali wyniki trzech powyższych badań do przeprowadzenia całkowitej analizy porównawczej schematów FOLFIRI i XELIRI w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami

w badaniach randomizowanych. Istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji choroby było związane ze schematem FOLFIRI (HR 0,76; 95% CI 0,62-0,95; p<0,01), ale wynik był częściowo spowodowany złą tolerancją zastosowanych schematów XELIRI.

Dane z randomizowanego badania klinicznego (Souglakos i wsp., 2012), w którym porównywano FOLFIRI + bewacyzumab i XELIRI + bewacyzumab, nie wykazały istotnych różnic między tymi schematami w odniesieniu do PFS lub OS. Pacjentów przydzielono losowo do leczenia FOLFIRI z bewacyzumabem (ramię A, n=167) lub XELIRI z bewacyzumabem (ramię B, n=166). W ramieniu B schemat XELIRI obejmował kapecytabinę w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni z irynotekaniem w dawce 250 mg/m² pc. podawanej w 1. dniu. Mediana PFS wynosiła 10,0 i 8,9 miesiąca; p=0,64, OS 25,7 i 27,5 miesiąca; p=0,55, a odsetek odpowiedzi 45,5% i 39,8%, p=0,32, odpowiednio dla FOLFIRI z bewacyzumabem i XELIRI z bewacyzumabem. U pacjentów otrzymujących XELIRI z bewacyzumabem znacząco częściej niż u pacjentów leczonych FOLFIRI z bewacyzumabem notowano biegunkę, gorączkę neutropeniczną i objawy zespołu dłoniowo-podeszwowego, a także znacząco większe opóźnienia leczenia, zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia.

Dane z analizy przejściowej wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m²pc. w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 120 pacjentów przydzielono losowo do leczenia zmodyfikowanym schematem XELIRI z kapecytabiną (800 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 7 dni przerwy), irynotekaniem (co 3 tygodnie 200 mg/m² pc. w 30-minutowej infuzji w pierwszym dniu cyklu) i bewacyzumabem (co 3 tygodnie 7,5 mg/kg mc. w 30-90- minutowej infuzji w pierwszym dniu cyklu); 127 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 7 dni przerwy), oksaliplatyną (co 3 tygodnie 130 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji w pierwszym dniu cyklu) i bewacyzumabem (co 3 tygodnie 7,5 mg/kg mc. w 30-90- minutowej infuzji w pierwszym dniu cyklu). Po okresie obserwacji, który trwał średnio 26,2 miesiąca, uzyskano następujące odpowiedzi na leczenie.

Tabela 9 Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w badaniu AIO KRK

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

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

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16967) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego i 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 lub 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 (patrz tabela 10). Wyniki wskazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz tabela 10). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT wynosiła 2,1 roku; w tabeli 10 przedstawiono również dane z analiz wykonanych w kolejnych 6 miesiącach.

Tabela 10: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16967

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

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

Zaawansowany rak żołądka

Dane 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, następnie 7 dni przerwy) i cisplatyną (80 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów przydzielono losowo do leczenia 5-FU (co 3 tygodnie 800 mg/m² pc. na dobę, w infuzji ciągłej, w dniach od 1. do 5.) i cisplatyną (co 3 tygodnie 80 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji w pierwszym dniu). 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 miesiąca (kapecytabina + cisplatyna) wobec 5,0 miesiąca (5-FU + cisplatyna). 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 + cisplatyna) wobec 9,3 miesiąca (5-FU + cisplatyna).

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

- ECF: epirubicyna (co 3 tygodnie 50 mg/m² pc. w bolusie, w pierwszym dniu), cisplatyna (co

- 3 tygodnie 60 mg/m² pc. w pierwszym dniu w 2-godzinnej infuzji dożylniej) i 5-FU (200 mg/m² pc. codziennie w ciągłej infuzji przez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (co 3 tygodnie 50 mg/m² pc. w bolusie, w pierwszym dniu), cisplatyna (co 3 tygodnie 60 mg/m² pc. w pierwszym dniu w 2-godzinnej infuzji dożylniej) i kapecytabina (625 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez przerwy).
 - EOF: epirubicyna (co 3 tygodnie 50 mg/m² pc. w bolusie, w pierwszym dniu), oksaliplatyna (co 3 tygodnie 130 mg/m² pc. w pierwszym dniu w 2-godzinnej infuzji dożylniej) i 5-FU (200 mg/m² pc. codziennie w ciągłej infuzji przez dostęp centralny).
 - EOX: epirubicyna (co 3 tygodnie 50 mg/m² pc. w bolusie, w pierwszym dniu), oksaliplatyna (co 3 tygodnie 130 mg/m² pc. w pierwszym dniu w 2-godzinnej infuzji dożylniej) i kapecytabina (625 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania (per protocol population) wykazała, że kapecytabina nie jest gorsza od 5-FU w odniesieniu do przeżycia całkowitego (hazard ratio 0,86: 95% CI: [0,8-0,99]) oraz że oksaliplatyna nie jest gorsza od cisplatyny (hazard ratio 0,92: 95% CI: [0,80-1,1]) w badanych schematach. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,9 miesiąca dla schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 miesiąca dla schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 miesiące dla schematów zawierających cisplatynę oraz 10,4 miesiąca dla schematów zawierających oksaliplatynę.

Kapecytabinę stosowano również 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 oraz 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 w leczeniu skojarzonym raka żołądka i jelit. Analiza zbiorcza obejmowała dane od 3097 pacjentów leczonych schematami zawierającymi kapecytabinę oraz 3074 pacjentów 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) co potwierdza, że schematy zawierające kapecytabinę nie są mniej skuteczne niż schematy zawierające 5-FU.

Rak piersi

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

Dane z jednego, wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, w tym z zastosowaniem antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej kapecytabinę (przez 2 tygodnie 1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę, następnie 7 dni przerwy) z docetakselem (co 3 tygodnie 75 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji). 256 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej docetaksel w monoterapii (raz na 3 tygodnie 100 mg/m² pc. w 1-godzinnej infuzji). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie kapecytabina + docetaksel (p=0,0126). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu z 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych w całej randomizowanej populacji (ocena badaczy) wyniósł 41,6% (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu z 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) wobec 128 dni (docetaksel w monoterapii).

Leczenie kapecytabiną w monoterapii po niepowodzeniu leczenia taksanami, chemioterapia zawierająca antracykliny i u osób, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane

Dane z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych II fazy uzasadniają stosowanie kapecytabiny w monoterapii pacjentów po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami leczenia zawierającymi antracykliny lub u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie 236 pacjentów otrzymywało kapecytabinę (przez 2 tygodnie 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę, następnie 1 tydzień przerwy). Całkowity odsetek objektywnych 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 z danymi od ponad 4700 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że u pacjentów z zespołem dłoniowo-podeszwowym (HFS) czas przeżycia całkowitego był dłuższy niż u pacjentów bez tego zespołu: mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 1100 dni (95% CI [1007; 1200]) wobec 691 dni (95% CI [638; 754]) przy współczynniku HR wynoszącym 0,61 (95% CI [0,56; 0,66]).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę kapecytabiny badano w zakresie dawek 502-3514 mg/m² pc./dobę. Stężenia kapecytabiny, 5'-dezoksy-5-fluorocytydyny (5'-DFCR) i 5'-dezoksy-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. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę czynnego metabolitu, zmniejszenie dawki kapecytabiny w większym stopniu zmniejsza ogólnoustrojową ekspozycję na 5-FU niż wynikałoby to z proporcji dawki.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kapecytabina jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniana, a następnie przekształcana do metabolitów 5'-DFCR i 5'-DFUR. Przyjęcie kapecytabiny z pokarmem zmniejsza szybkość jej wchłaniania, ale tylko nieznacznie wpływa na wartość AUC dla 5'-DFUR i dla 5-FU. W 14. dniu podawania kapecytabiny po posiłku w dawce 1250 mg/m² pc. największe stężenie w osoczu (C_{max} w µg/ml) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiło, odpowiednio, 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 i 5,46. Czas do uzyskania największego stężenia w osoczu (T_{max} w godzinach) wynosił, odpowiednio, 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 i 3,34. Wartości AUC_{0-∞} [w µg•h/ml] wynosiły 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 i 36,3.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Kapecytabina jest początkowo metabolizowana w wątrobie przez esterazę karboksylową do 5'-DFCR, która następnie przekształcana jest do 5'-DFUR przez dezaminazę cytydyny, występującą głównie w wątrobie i w tkankach nowotworowych. W dalszej aktywacji katalitycznej 5'-DFUR uczestniczy fosforylaza tymidynowa (ThyPase). Enzymy biorące udział w aktywacji katalitycznej obecne są w tkankach guza, ale również w tkankach zdrowych, choć zwykle w mniejszym stężeniu. Sekwencyjne, enzymatyczne przekształcenie kapecytabiny do 5-FU powoduje, że lek osiąga większe stężenie w tkankach guza. W przypadku guzów jelita grubego i odbytnicy powstawanie 5-FU w dużej mierze ma miejsce w komórkach zrębu guza. Po podaniu doustnym stosunek stężenia 5-FU w obrębie guzów jelita grubego i odbytnicy w porównaniu z otaczającymi tkankami wynosił 3,2 (w zakresie od 0,9 do 8,0). Stosunek stężenia 5-FU w guzie do stężenia w osoczu wynosił 21,4 (w zakresie od 3,9 do 59,9; n=8), podczas gdy stosunek stężenia w tkankach zdrowych do stężenia w osoczu wynosił 8,9 (w zakresie 3,0 do 25,8; n=8). Aktywność fosforylasy tymidynowej była 4-krotnie większa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego i odbytnicy niż w otaczających prawidłowych tkankach. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazują, że fosforylaza tymidynowa zlokalizowana jest

w dużym stopniu w komórkach zrębu guza.

5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę pirymidynową (DPD) do znacznie mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH2). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień piramidynowy, co prowadzi do powstania kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β -ureidopropionaza rozszczepia FUPA do α -fluoro- β -alaniny (FBAL), która jest wydalana w moczu. Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wydalanie

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$ w godzinach) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosi, odpowiednio, 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 i 3,23. Kapecytabina i jej metabolity wydane są głównie w moczu; w moczu wykrywa się 95,5% podanej dawki kapecytabiny. Wydalenie w kale jest nieznaczne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% podanej dawki. Około 3% podanej dawki leku wydane jest w moczu w postaci niezmięnionej.

Leczenie skojarzone

Badania I fazy oceniające wpływ kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu i *vice versa* wykazały, że kapecytabina nie wpływa na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu (C_{max} i AUC) i docetaksel lub paklitaksel nie wpływa na farmakokinetykę 5'-DFUR.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Analizę populacyjną farmakokinetyki kapecytabiny przeprowadzono u 505 pacjentów otrzymujących kapecytabinę w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę w leczeniu raka jelita grubego i odbytnicy. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów, jak płeć, obecność lub brak przerzutów w wątrobie w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg skali Karnofsky'ego, stężenie bilirubiny, stężenie albuminy i aktywność AspAT i AlAT.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów

Zgodnie z wynikami badania farmakokinetyki u pacjentów z chorobą nowotworową z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Na podstawie wyników badania farmakokinetyki u pacjentów z chorobą nowotworową z lekkimi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, nie wykazano wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny wpływa na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (zwiększenie wartości AUC o 35%, gdy klirens kreatyniny zmniejsza się o 50%) i na FBAL (zwiększenie wartości o 114% AUC, gdy klirens kreatyniny zmniejsza się o 50%). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania przeciwproliferacyjnego.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki, która objęła pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27 do 86 lat), z których 234 (46%) było w wieku co najmniej 65 lat, nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę 5'-DFUR i 5-FU. Zaobserwowano zwiększanie się wartości AUC dla FBAL wraz z wiekiem (zwiększenie wieku o 20% powodowało zwiększenie wartości AUC dla FBAL o 15%). Zmiana ta jest prawdopodobnie spowodowana zmianami czynności nerek.

Czynniki etniczne

Po podawaniu doustnym przez 14 dni kapecytabiny w dawce 825 mg/m² pc. dwa razy na dobę wartość C_{max} i AUC u Japończyków (n=18) była mniejsza odpowiednio o około, 36% i 24% niż u pacjentów rasy kaukaskiej (n=22). Również wartości C_{max} i AUC dla FBAL były mniejsze u Japończyków (odpowiednio o około 25% i 34%) niż u pacjentów rasy kaukaskiej. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane. Nie stwierdzono znaczących różnic w przypadku ekspozycji na inne metabolity (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych wykazano typowe dla fluoropirymidyn toksyczne działanie podawanej codziennie doustnie kapecytabiny na układ pokarmowy, limfatyczny i krwiotwórczy małp *Cynomolgus* i myszy. Działanie to było odwracalne. Po podaniu kapecytabiny obserwowano objawy działania toksycznego na skórę, charakteryzujące się zmianami zwyrodnieniowymi i zanikowymi. Kapecytabina nie działa toksycznie na wątrobę i OUN. Toksyczność wobec układu sercowo-naczyniowego (np. wydłużenie odstępu PR i QT) stwierdzono 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 rakotwórczego działania kapecytabiny.

Podczas standardowych badań wpływu na płodność, u samic myszy otrzymujących kapecytabinę obserwowano zaburzenia płodności. Działanie to ustępowało po okresie przerwy w podawaniu leku. Ponadto podczas trwającego 13 tygodni badania stwierdzono atrofię i zmiany zanikowe narządów płciowych u samców myszy; ustępujące po przerwie w podawaniu leku (patrz punkt 4.6).

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności u myszy stwierdzano zależne od dawki zwiększenie częstości resorpcji płodów i działania teratogennego. U małp podawanie dużych dawek powodowało poronienia i śmierć płodów, ale nie dowiedziono działania teratogennego.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono genotoksycznego działania kapecytabiny na bakterie (test Ames) lub komórki ssaków (test mutacji genu chomika chińskiego V79/HPRT). Jednak podobnie do innych analogów nukleozydowych (np. 5-FU), kapecytabina działała klastogennie (powodowała przerwanie chromosomów) w badaniach na ludzkich limfocytach (*in vitro*): obserwowano także dodatni trend w wynikach testu mikrojąderekowego na szpiku kostnym myszy (*in vivo*).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium lub Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku, zawierające 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 110, 112, 120 i 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Capecitabine Sandoz, 150 mg	Pozwolenie nr 21247
Capecitabine Sandoz, 500 mg	Pozwolenie nr 21248

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.06.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.08.2014