

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vopecidex, 150 mg, tabletki powlekane

Vopecidex, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana produktu Vopecidex, 150 mg, zawiera 150 mg kapecytabiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 7,640 mg.

Każda tabletki powlekana produktu Vopecidex, 500 mg, zawiera 500 mg kapecytabiny.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza bezwodna 25,470 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Vopecidex, 150 mg to jasnobrzoskwiniowe, owalne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach w przybliżeniu 11,4 mm długości oraz 5,3 mm szerokości, z wytłoczonym napisem „150” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Vopecidex, 500 mg to brzoskwiniowe, owalne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach w przybliżeniu 15,9 mm długości oraz 8,4 mm szerokości, z wytłoczonym napisem „500” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

Vopecidex 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. Vopecidex jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym 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

Vopecidex powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy, doświadczonych w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Podczas pierwszego cyklu leczenia zaleca się uważne monitorowanie wszystkich pacjentów.

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu Vopecidex w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m² pc. oraz 1000 mg/m² pc. zamieszczono odpowiednio w tabelach 1. i 2.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1):

Monoterapia

Rak okrężnicy, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa produktu Vopecidex 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/m² pc. podawana dwa razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m² pc.) przez 14 dni, z następującą po tym 7-dniową przerwą. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III zaleca się prowadzić przez okres 6 miesięcy.

Leczenie skojarzone

Rak okrężnicy, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej produktu Vopecidex do 800/1000 mg/m² pc. przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni, z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy (patrz punkt 5.1). W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 800 mg/m² p.c. przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni, z następującą po tym 7-dniową przerwą, a dawka irynotekanu wynosi 200 mg/m² w dniu 1. Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego bewacyzumabu nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej produktu Vopecidex. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie produktem Vopecidex i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów otrzymujących produkt Vopecidex w skojarzeniu z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III zaleca się przez okres 6 miesięcy.

Rak piersi

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

Obliczenia dawki produktu Vopecidex

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

Dawka 1250 mg/m ² (dwa razy na dobę)	
Pełna dawka	
1250 mg/m ²	
Liczba tabletek 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)	
Dawka zmniejszona (75%)	
950 mg/m ²	
Dawka zmniejszona (50%)	
625 mg/m ²	
Powierzchnia ciała (m ²)	
Dawka na jedno podanie (mg)	
150 mg	
500 mg	
Dawka na jedno podanie (mg)	
Dawka na jedno podanie (mg)	
≤ 1,26	
1500	-
	3
1150	
800	
1,27 - 1,38	
1650	1
	3
1300	
800	
1,39 - 1,52	
1800	2
	3
1450	
950	
1,53 - 1,66	
2000	-
	4
1500	
1000	
1,67 - 1,78	
2150	1
	4
1650	

1000	
1,79 - 1,92	2
2300	4
1800	
1150	
1,93 - 2,06	-
2500	5
1950	
1300	
2,07 - 2,18	1
2650	5
2000	
1300	
≥ 2,19	
2800	2
	5
2150	
1450	

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

Dawka 1000 mg/m² (dwa razy na dobę)
Pełna dawka

1000 mg/m²
Liczba tabletek 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)
Dawka zmniejszona (75%)

750 mg/m²
Dawka zmniejszona (50%)

500 mg/m²
Powierzchnia ciała (m²)
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
 $\geq 2,19$
 2300
 2
 4
 1750
 1100

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia:

Zalecenia ogólne

Działania toksyczne produktu Vopecidex można zmniejszyć poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawki raz obniżonej nie należy zwiększa

w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie mają małe prawdopodobieństwo stania się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. wyłysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie można kontynuowa

na tym samym poziomie dawki bez jej zmniejszania czy też opóźniania podania produktu. Pacjentów przyjmujących produkt Vopecidex należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek produktu Vopecidex 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 produktu Vopecidex (w cyklu 3-tygodniowym lub terapii ciągłej)

Stopień toksyczności*
Zmiany dawki w okresie podawania produktu
Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)

• *Stopień 1*

Dawkowanie bez zmian

Dawkowanie bez zmian

• *Stopień 2*

1-sze wystąpienie

Przerwać leczenie do ustąpienia do stopnia 0-1

100%

2-gie wystąpienie

75%

3-cie wystąpienie

50%

4-te wystąpienie

Odstawić produkt na stałe

Nie dotyczy

• *Stopień 3*

1-sze wystąpienie

Przerwać leczenie do ustąpienia do stopnia 0-1

75%

2-gie wystąpienie

50%

3-cie wystąpienie

Odstawić produkt na stałe

Nie dotyczy

• *Stopień 4*

1-sze wystąpienie

Odstawić produkt na stałe

lub

jeśli lekarz uzna kontynuację leczenia za najkorzystniejszą dla pacjenta, należy przerwać leczenie do ustąpienia do stopnia 0-1

50%

2-gie wystąpienie

Odstawić produkt 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

Pacjentów z wyjściową liczbą neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczbą trombocytów $< 100 \times 10^9/l$ nie należy leczyć produktem Vopecidex. 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 produktem Vopecidex należy przerwać

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu 3tygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Zmian dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Vopecidex w cyklu 3tygodniowym w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy dokonywać zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3. dla produktu Vopecidex oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyk produktów leczniczych stosowanych w połączeniu.

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

W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego toksyczności, która w opinii lekarza prowadzącego leczenie nie jest spowodowana stosowaniem produktu Vopecidex, leczenie produktem Vopecidex należy kontynuować, a dawka produktu leczniczego stosowanego w kombinacji powinna zostać zmieniona zgodnie ze stosowną dokumentacją leku.

Jeżeli istnieje potrzeba aby na stałe odstawić produkty lecznicze stosowane w kombinacji, podawanie produktu Vopecidex można wznowić, jeśli są spełnione kryteria rozpoczęcia takiego leczenia.

Zalecenie to dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji chorych.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Vopecidex w terapii ciągłej w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Zmian dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w terapii ciągłej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy dokonywać zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3. dla produktu Vopecidex oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku(ów) stosowanych w połączeniu.

Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Vopecidex jest przeciwwskazany 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 populacją całkowitą. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia wskazane jest obniżenie dawki produktu do 75% dawki początkowej wynoszącej 1250 mg/m². U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia nie ma potrzeby obniżania dawki produktu dla dawki początkowej 1000 mg/m². U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania produktu. 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 Vopecidex.

Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno monoterapii, jak i leczenia skojarzonego (patrz również „Pacjenci w podeszłym wieku” poniżej).

Pacjenci w podeszłym wieku

W przypadku monoterapii kapecytabiną nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej produktu u pacjentów w podeszłym wieku. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z produktem o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku ≥ 60 lat niż u pacjentów młodszych.

Gdy Vopecidex był stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) częściej występowały działania niepożądane stopnia 3. i 4., w tym działania powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się staranne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku ≥ 60 lat.

- *W leczeniu skojarzonym z docetakselem:* u pacjentów w wieku 60 lat lub powyżej stwierdzono częstsze występowanie związanych z leczeniem działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych 3. i 4. stopnia (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów w wieku 60 lat lub powyżej zaleca się zmniejszenie początkowej dawki produktu Vopecidex do 75% (950 mg/m² pc. dwa razy na dobę).

Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u pacjentów w wieku ≥ 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej produktu Vopecidex w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę produktu Vopecidex można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież

Brak doświadczeń w stosowaniu produktu Vopecidex u dzieci i młodzieży we wskazaniach w leczeniu raka jelita grubego, raka okrężnicy i odbytnicy, raka żołądka i raka piersi.

Sposób podawania

Tabletki powlekane Vopecidex należy połykać popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciężkie i nietypowe odczyny na leczenie fluoropirymidynami w wywiadzie,
- Nadwrażliwość na kapecytabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1- lub fluorouracyl,
- Stwierdzony całkowity brak aktywności dehydrogenazy pirymidyny (DPD) (patrz punkt 4.4),
- Ciąża i laktacja,
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia,
- Ciężka niewydolność wątroby,
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami, np. brywudyną (patrz punkt 4.5),
- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania któregośkolwiek z produktów leczniczych wykorzystywanych w schemacie leczenia skojarzonego z tym produktem leczniczym, wówczas takiego produktu nie należy stosować.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodysestezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie produktu, jednak podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być zmniejszone.

Biegunka. Pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia uzupełniać płyny i elektrolity. Można zastosować

standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) oznacza od 4 do 6 wypróżnień/dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza od 7 do 9 wypróżnień/dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień/dobę lub biegunkę krwawą, lub konieczność żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Odwodnienie: Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką odwodnienie może wystąpić nagle. Odwodnienie może powodować ostrą niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub gdy kapecytabina jest podawana jednocześnie z lekami o znanym działaniu nefrotoksycznym. Ostra niewydolność nerek spowodowana odwodnieniem może być potencjalnie śmiertelna. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2. stopnia (lub wyższego) podawanie produktu Vopecidex należy natychmiast przerwać, a nawodnienie skorygować. Nie należy wznowiać leczenia produktem Vopecidex, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie zostanie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia (patrz punkt 4.2).

Zespół dłoniowo-podeszwowy (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy). Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. definiuje się jako: drętwienie, zaburzenia czucia/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 silny 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 produktu Vopecidex powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3. kolejne dawki produktu należy obniżyć. W przypadku leczenia produktem Vopecidex w skojarzeniu z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny. Istnieją pewne dowody, że dekspanntenol jest skuteczny w profilaktyce zespołu dłoniowo-podeszwowego u pacjentów leczonych kapecytabiną.

Kardiotoksyczność. Kardiotoksyczność związana jest z leczeniem fluoropirydynami i obejmuje takie jednostki kliniczne, jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. U pacjentów leczonych kapecytabiną obserwowano arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* i bradykardię), dławicę piersiową, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatię. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężką chorobą serca, arytmia i chorobą wieńcową w wywiadzie (patrz punkt 4.8).

Hipo- lub hiperkalcemia. Podczas leczenia kapecytabiną opisywano przypadki hipo- lub hiperkalcemii. 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 produktem Vopecidex.

Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny. W badaniu klinicznym interakcji lekowych z warfaryną podawaną w pojedynczej dawce stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. U pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie produktem Vopecidex i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny należy ściśle monitorować parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikować dawkę leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby. Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u pacjentów z niewydolnością wątroby, leczenie produktem Vopecidex chorych z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub brak przerzutów w wątrobie. Leczenie produktem Vopecidex należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie $>3,0$ x GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie $>2,5$ x GGN. Leczenie produktem Vopecidex w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się do ≤ 3 x GGN lub gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszy się do $\leq 2,5$ 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, zapalenie błon śluzowych, neutropenia, neurotoksyczność) po zastosowaniu 5-fluorouracylu były związane z niedoborem aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD).

Chorzy z niską aktywnością lub brakiem aktywności dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), enzymu biorącego udział w degradacji fluorouracylu, są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych działań niepożądanych spowodowanych przez fluorouracyl. Pomimo, że niedobór DPD nie może być dokładnie określony, wiadomo, że pacjenci z pewnymi homozygotycznymi lub pewnymi złożonymi heterozygotycznymi mutacjami w obrębie genu *DPYD*, które mogą powodować całkowity lub prawie całkowity brak aktywności DPD (jak wynika z badań laboratoryjnych), mają największe ryzyko zagrożenia życia lub śmiertelnego zatrucia i nie powinni być leczeni produktem Xeloda (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpiecznej dawki dla pacjentów z całkowitym brakiem aktywności DPD.

U chorych z częściowym niedoborem DPD (takich jak pacjenci z heterozygotycznymi mutacjami w obrębie genu *DPYD*), dla których korzyści wynikające z leczenia produktem Xeloda przeważają nad ryzykiem (biorąc pod uwagę przydatność alternatywnego schematu nie opartego na fluoropirymidynie), należy zachować najwyższą ostrożność oraz częste monitorowanie i dostosowanie dawkowania ze względu na toksyczność. Nie ma wystarczających danych pozwalających na zalecenie konkretnej dawki leku u pacjentów z częściową aktywnością DPD mierzoną określonym testem.

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. Decyzja o odstawieniu leku na stałe powinna być podjęta na podstawie oceny klinicznej, czasu pojawienia się, czasu trwania i stopnia ciężkości obserwowanych objawów toksyczności.

Powikłania okulistyczne: Pacjenci powinni być uważnie obserwowani w celu wykrycia powikłań okulistycznych takich jak: zapalenie rogówki i inne schorzenia rogówki, szczególnie jeśli wcześniej występowały u nich choroby oczu. Należy zastosować leczenie chorób oczu odpowiednie do stanu klinicznego pacjenta.

Ciężkie reakcje skórne: Kapecytabina może wywołać ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół

Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka. Leczenie kapecytabiną należy całkowicie przerwać u pacjentów, u których podczas leczenia wystąpiła ciężka reakcja skórna.

Laktoza: Ponieważ ten produkt leczniczy zawiera bezwodną laktozę jako substancję pomocniczą, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji z innymi produktami leczniczymi przeprowadzano tylko z udziałem dorosłych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

Substraty cytochromu P-450 2C9: Oprócz badań dotyczących warfaryny nie przeprowadzono innych oficjalnych badań dotyczących interakcji pomiędzy kapecytabiną i innymi substratami CYP2C9. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania kapecytabiny z innymi substratami 2C9 (np. fenytoiną). Patrz także interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy pochodnych kumaryny opisane poniżej i punkt 4.4.

Leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny: Opisano zmienione parametry krzepnięcia i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną, jednocześnie przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny, takie jak warfaryna i fenoprokumon. Reakcje te występowały w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną, a w kilku przypadkach w okresie jednego miesiąca po zakończeniu podawania kapecytabiny.

W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych po podaniu pojedynczej dawki 20 mg warfaryny, leczenie kapecytabiną zwiększało AUC dla S-warfaryny o 57%, z 91% zwiększeniem wartości INR. Ponieważ metabolizm R-warfaryny nie ulegał zmianie, wyniki te wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie ma wpływu na izoenzym 1A2 i 3A4. U pacjentów leczonych produktem Vopecidex, przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny, należy regularnie kontrolować parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikować dawki leków przeciwzakrzepowych.

Fenytoina: W pojedynczych przypadkach stwierdzono zwiększenie stężeń fenytoiny w osoczu, powodujące objawy zatrucia fenytoiną podczas jednoczesnego stosowania kapecytabiny i fenytoiny. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i produktem Vopecidex wymagane jest regularne monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu.

Kwas folinowy / kwas foliowy: Wyniki badania dotyczącego jednoczesnego podawania kapecytabiny i kwasu foliowego wykazały, że kwas foliowy nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę kapecytabiny i jej metabolitów. Jednak kwas foliowy wpływa na farmakodynamikę kapecytabiny i może nasilać toksyczność kapecytabiny: maksymalna dawka tolerowana (MTD) produktu Vopecidex podawanego w monoterapii z zastosowaniem schematu z przerwami wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, natomiast tylko 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy jest on podawany w skojarzeniu z kwasem foliowym (30 mg doustnie dwa razy na dobę). Nasilenie toksyczności może być istotne w przypadku zmiany schematu leczenia z 5-fluorouracylu w skojarzeniu z kwasem folinowym (5-FU/LV) na schemat zawierający kapecytabinę. Może być to także istotne w przypadku suplementacji kwasem foliowym w przypadku niedoboru folianów, w związku z podobieństwem kwasu foliowego i folinowego.

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 produktu Vopecidex nie wolno podawać jednocześnie z sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna (patrz punkt 4.3). Konieczne jest zachowanie odstępu co najmniej 4 tygodni pomiędzy zakończeniem leczenia

sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna, a rozpoczęciem leczenia produktem Vopecidex.

Leki zobojętniające: badano wpływ leków zobojętniających kwas solny, zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu, na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielki wzrost stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5'-DFCR), jednak nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

Allopuryinol: obserwowano interakcje między allopurynolem i 5-FU, z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania allopurynołu z produktem Vopecidex.

Interferon alfa: maksymalna tolerowana dawka (MTD) produktu Vopecidex podawanego w skojarzeniu z interferonem alfa-2a (3 mln. j.m./m² pc. na dobę) wynosiła 2000 mg/m² pc. na dobę, w porównaniu do 3000 mg/m² pc. na dobę, gdy produkt Vopecidex stosowano w monoterapii.

Radioterapia: maksymalna tolerowana dawka (MTD) produktu Vopecidex w monoterapii, podawanego według schematu przerywanego, wynosi 3000 mg/m² pc. na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi ona 2000 mg/m² pc. na dobę, gdy produkt stosuje się sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie sześciotygodniowego cyklu radioterapii.

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

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

Interakcje z pokarmem

We wszystkich badaniach klinicznych polecano pacjentom przyjmowanie kapecytabiny w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu zebrano w oparciu o ten sposób podawania, zaleca się podawanie produktu Vopecidex bezpośrednio po posiłku. Podawanie z posiłkiem zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Postępowanie antykoncepcyjne u mężczyzn i kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić zapobieganie ciąży w trakcie leczenia kapecytabiną. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o możliwym zagrożeniu dla płodu. W trakcie leczenia kapecytabiną należy stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży.

Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących stosowania kapecytabiny u kobiet w ciąży, jednak należy przyjąć, że kapecytabina podawana kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksycznego wpływu na rozród prowadzonych na zwierzętach, podawanie kapecytabiny powodowało obumarcie zarodka i działanie teratogenne. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym. Produkt Vopecidex jest przeciwwskazany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kapecytabina przenika do mleka ludzkiego. U karmiących myszy stwierdzono znaczące ilości kapecytabiny i jej metabolitów w mleku. Podczas leczenia produktem Vopecidex należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu kapecytabiny na płodność. W podstawowych badaniach dotyczących kapecytabiny brali udział mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym, którzy zgodzili się na stosowanie możliwej do zaakceptowania metody kontroli urodzin w celu zapobiegania ciąży w okresie trwania badania i w uzasadnionym okresie po jego zakończeniu. W badaniach na zwierzętach obserwowano wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Vopecidex 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 produktu Vopecidex opiera się na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub kapecytabiną w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa produktu Vopecidex stosowanego 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 produktu leczniczego (ang. ADRs - adverse drug reactions) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, które badacz uznał za prawdopodobnie lub potencjalnie związane z podawaniem kapecytabiny, wymieniono w tabeli 4. dla kapecytabiny podawanej w monoterapii oraz w tabeli 5. dla kapecytabiny podawanej w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych produktu przyjęto następujące przedziały: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania 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 oraz SO14796). Każde działanie niepożądane produktu zakwalifikowano do odpowiedniej grupy w zależności od całkowitej częstości występowania w analizie łącznej danych.

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

Układ/narząd	Bardzo często	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często <i>Ciężkie i (lub)</i>	Rzadko / Bardzo rzadko
--------------	---------------	------------------------------------	--	---------------------------

	<i>Wszystkie stopnie</i>		<i>zagrożające życiu (stopień 3.-4.) lub uważane za istotne medycznie</i>	(Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie nosogardła, zakażenie dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, zapalenie żołądkowo-jelitowe, zakażenie grzybicze, zakażenie, ropień zęba tłuszczak	
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	-	-		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/zwiększony czas protrombinowy nadwrażliwość	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertrójglicydemia	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	bezsenna, depresja	stan splątania, napad paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	ból głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia	Leukoencefalopatia toksyczna (bardzo rzadko)

<i>Zaburzenia oka</i>	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka	obwodowa zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie	zwięźnienie przewodu łzowego (rzadko), zaburzenia rogówki (rzadko), zapalenie rogówki (rzadko), punktowe zapalenie rogówki (rzadko)
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	-	zawroty głowy, bóle uszu	
<i>Zaburzenia serca</i>	-	-	niestabilna dusznica bolesna, dusznica bolesna, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca	migotanie komór (rzadko), wydłużenie odstępu QT (rzadko), częstoskurcz komorowy typu Torsade de pointes (rzadko), bradykardia (rzadko), skurcz naczyń (rzadko)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	-	zakrzepowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny krwawe, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	-	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, wyciek z nosa	zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha	krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, niestrawność, wzdęcia, suchość błony śluzowej jamy ustnej, luźne stolce	niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy,	

<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych	krw w stolcu żółtaczka	niewydolność wątroby (rzadko), cholestatyczne zapalenie wątroby (rzadko)
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	pęcherze, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcja nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych	toczeń rumieniowaty skórny (rzadko), ciężkie reakcje skórne takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (bardzo rzadko) (patrz punkt 4.4).
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	-	bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów	obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni	wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	-	krwawienia z narządów rodnych	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	zmęczenie, astenia	gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała	

Vopecidex 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 dodawano do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo częste lub częste) zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym uwzględniono je jedynie wówczas, gdy występowały **dotychczas do** objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub gdy występowały **w grupie większej 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 produktami

lecznicyzmi użytymi w leczeniu skojarzonym (w piśmiennictwie i (lub) w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego).

Niektóre z działań niepożądanych odpowiadają reakcjom obserwowanym często po zastosowaniu produktu 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, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną dodatkowo w terapii skojarzonej w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do wyższej grupy pod względem częstości występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną.

Układ/narząd	Bardzo często Wszystkie stopnie	Często Wszystkie stopnie	Rzadko / Bardzo rzadko (Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, +zakażenie, opryszczka wargowa	
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	+neutropenia, +leukopenia, +niedokrwistość, +gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	depresja szpiku kostnego, +gorączka neutropeniczna	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	nadwrażliwość	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	zaburzenia snu, niepokój	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	parestezje, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, ból głowy	neurotoksyczność, drżenia, nerwobóle, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica	
<i>Zaburzenia oka</i>	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, upośledzone widzenie, nieostre widzenie	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	szumy uszne, niedosłuch	
<i>Zaburzenia serca</i>	-	migotanie przedsionków, choroba	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie	niedokrwienność/zawał serca uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy,	

<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	tętnicze, +zatorowość i zakrzepica ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła	nagle zaczerwienienie twarzy, zapalenie żył czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	zaparcia, niestrawność	krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbyticy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej zaburzenia czynności wątroby	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	zaburzenia czynności wątroby	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łyśnienie, zmiany w obrębie paznokci	nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne	
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	ból szczęki, skurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	krwimocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)	ostra niewydolność nerek wtórna do odwodnienia (rzadko)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	gorączka, osłabienie, +senność, nietolerancja temperatur	zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, +gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji	
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	stłuczenia	

+Dla każdego terminu częstość określono w odniesieniu 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 występowania odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zespół dłoniowo-podeszwowy (patrz punkt 4.4):

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m² 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 zespołu dłoniowo-podeszwowego (ang. HFS - hand-foot syndrome) 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/m² podawanej dwa razy na dobę w dniach od 1. do 14. co 3 tygodnie w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem kapecytabiny, częstość występowania HFS 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, wydłużony czas trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (0 versus ≥ 1).

Biegunka (patrz punkt 4.4):

Kapecytabina może wywoływać biegunkę, którą obserwowano u 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), wydłużony 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*kg) oraz zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach.

Kardiotoksyczność (patrz punkt 4.4):

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4. i 5., połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych z udziałem 949 pacjentów (2 badania kliniczne fazy III i 5 badań fazy II, dotyczących raka jelita grubego z przerzutami i raka piersi z przerzutami) wykazała następujące działania niepożądane o częstości występowania poniżej 0,1% po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii: kardiomiopatia, niewydolność serca, nagły zgon i dodatkowe skurcze komorowe.

Encefalopatia:

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

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2):

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

przedterminowego przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych niż w grupie pacjentów w wieku < 60 lat.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach wyższy 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 zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2):

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z zaburzeniem czynności 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 łagodnym zaburzeniu czynności nerek (n=257) i 54% w umiarkowanym zaburzeniu czynności nerek (n=59) (patrz punkt 5.2). Wśród pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek częściej zachodziła konieczność zmniejszenia dawki (44%) w porównaniu do 33% i 32% odpowiednio u pacjentów bez zaburzenia czynności nerek lub z łagodnym zaburzeniem czynności nerek, a ponadto w tej grupie obserwowano zwiększony odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerwania w czasie pierwszych dwóch cykli) w porównaniu do 5% i 8% odpowiednio u chorych bez zaburzenia czynności nerek lub z łagodnym zaburzeniem czynności nerek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana

w procesie kilku reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecny w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w mniejszym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanym przez docetaksel.

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

Rak okrężnicy oraz rak jelita grubego i odbytnicy:

Leczenie uzupełniające kapecytabiną w monoterapii u chorych na raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa) uzasadniają stosowanie kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej kapecytabiną (1250 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez produktu, przy czym produkt podawano w cyklach trzytygodniowych przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej dożylnie 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m² leukoworyny, po czym podawano 5-FU w bolusie 425 mg/m², w dniach od 1. do 5., co 28 dni przez 24 tygodnie). Kapecytabina okazała się co najmniej równoważna terapii dożylnej 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 5FU/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 (ang. carcinoembryonic antigen), wyjściowy stan węzłów chłonnych i kraj. W populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów kapecytabina wykazała przewagę nad 5-FU/LV zarówno dla 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 0,7050,971; 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 Dukesa'a) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną (XELOX) w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie NO16968). W tym badaniu 944 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej 3-tygodniowymi cyklami przez 24 tygodnie kapecytabiną (1000 mg/m² dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez produktu) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m² pierwszego dnia w 2-godzinym 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 (ang. disease-free survival - przeżycie wolne od choroby) w populacji ITT (ang. intent-to-treat) 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 5FU/LV. Analiza wyników drugorzędowego punktu końcowego – RFS (ang. recurrence-free survival - przeżycie wolne od nawrotu) wykazała podobne do powyższych rezultaty z HR=0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) dla schematu XELOX w porównaniu do 5-FU/LV. W grupie otrzymującej schemat XELOX wykazano trend w kierunku poprawy OS (ang. overall survival -

całkowite przeżycie) 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 randomizowano do leczenia kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1-tygodniowa przerwa, które prowadzono w cyklach 3-tygodniowych). 604 pacjentów randomizowano do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m² pc. leukoworyny dożylnie, a następnie bolus 425 mg/m² pc. 5-FU, w dniach od 1. do 5., co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych 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 wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy (NO16966) potwierdzają słuszność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami. Badanie składało się z dwóch części: wstępnego badania z dwiema grupami, w którym 634 pacjentów randomizowano do dwóch grup otrzymujących różne leczenie: XELOX lub FOLFOX-4, i następującego po nim badania według schematu 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. Schematy leczenia: patrz tabela 6.

Tabela 6. Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC)

	Leczenie	Dawka początkowa	Schemat terapeutyczny
FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + Bewacyzumab	Oksaliplatyna	85 mg/m ² iv. 2 h	Oksaliplatyna dnia 1., co 2 tygodnie
	Leukoworyna	200 mg/m ² iv. 2 h	Leukoworyna dnia 1. i 2., co 2 tygodnie
	5-Fluorouracyl	400 mg/m ² iv. bolus, następnie 600 mg/ m ² iv. 22 h	5-fluorouracyl iv. bolus/wlew, dnia 1. i 2., co 2 tygodnie
	Placebo lub Bewacyzumab	5 mg/kg iv. 3090 minut	Dzień 1., przed FOLFOX-4, co 2 tygodnie
XELOX lub XELOX+ Bewacyzumab	Oksaliplatyna Kapecytabina	130 mg/m ² iv. 2 h 1000 mg/m ² doustnie dwa razy na dobę	Oksaliplatyna dnia 1., co 3 tygodnie Kapecytabina doustnie dwa razy na dobę

		przez 2 tygodnie (następnie Dzień 1., przed XELOX, co 3 tygodnie
Placebo lub Bewacyzumab	7,5 mg/kg iv. 3090 minut	

5-Fluorouracyl: iv. bolus natychmiast po podaniu leukoworyny

W ogólnym porównaniu wykazano, że efekt leczenia w ramionach zawierających XELOX był niegorszy od efektu leczenia w ramionach zawierających FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (patrz tabela 7.). Wyniki wskazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz tabela 7.). Porównanie XELOX z bewacyzumabem vs. FOLFOX-4 z bewacyzumabem było pierwotnie zaplanowaną analizą badawczą. W tym porównaniu podgrup terapeutycznych XELOX z bewacyzumabem był podobny do FOLFOX-4 z bewacyzumabem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (współczynnik ryzyka 1,01; 97,5% CI 0,84-1,22). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT wynosiła 1,5 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnym 1 roku również przedstawiono w tabeli 7. Analiza czasu przeżycia bez progresji dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników ogólnej analizy PFS (ang. progression-free survival - czas przeżycia bez progresji choroby) 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 7. Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16966

ANALIZA PIERWOTNA			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX4//FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N=937; ITT**: N=1017)	
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (97,5% CI)
Parametr: Czas przeżycia bez 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 przeżycia bez progresji choroby			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parametr: Czas przeżycia całkowitego			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP= populacja zakwalifikowana do badania; *ITT= populacja „intent-to-treat”

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m² przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z

zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1250 mg/m^2 dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m^2 pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m^2 dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m^2 pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: kapecytabina w pierwszym rzucie (1000 mg/m^2 dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m^2 pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m^2 dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m^2 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. Jednak, było to związane ze zwiększeniem częstości występowania toksyczności żołądkowo-jelitowej i neutropenii w trakcie stosowania XELIRI w pierwszej linii leczenia (odpowiednio 26% i 11% dla XELIRI i kapecytabiny w pierwszej linii leczenia).

Schemat XELIRI był porównywany ze schematem FOLFIRI (5-FU+ irynotekan) w trzech randomizowanych badaniach u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego. Schemat XELIRI polegał na stosowaniu kapecytabiny w dawce 1000 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę od 1. do 14. dnia, 3 tygodniowego cyklu leczenia w połączeniu z irynotekaniem 250 mg/m^2 pc. w 1. dniu. W największym badaniu (BICC-C) pacjenci byli randomizowani do niezaślepionego leczenia FOLFIRI (n=144) lub 5-FU w bolusie (mFOLFOX) (n=145) lub XELIRI (n=141) i dodatkowo randomizowani do zaślepionego leczenia celekoksybem lub placebo. Mediana PFS wynosiła 7,6 miesiąca dla FOLFIRI, 5,9 miesiąca dla mFOLFOX ($p=0,004$) w porównaniu do FOLFIRI, i 5,8 miesiąca dla XELIRI ($p=0,015$). Mediana OS wynosiła 23,1 miesiąca dla FOLFIRI, 17,6 miesiąca dla mFOLFOX ($p=0,09$) i 18,9 miesiąca dla XELIRI ($p=0,27$). Pacjenci leczeni XELIRI w porównaniu do pacjentów leczonych FOLFIRI mieli częściej objawy toksyczności żołądkowo-jelitowej (biegunka) odpowiednio 48% i 14%.

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

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

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

Dane z randomizowanego badania klinicznego (Souglakos i wsp. 2012) porównującego FOLFIRI+ bewacyzumab z XELIRI + bewacyzumab nie wykazały istotnych statystycznie różnic między tymi schematami w ocenie PFS lub OS. Pacjenci byli randomizowani do leczenia FOLFIRI +bewacyzumab (ramię A, n=167) lub XELIRI +bewacyzumab (ramię B, n=166). W ramieniu B w

schemacie XELIRI kapecytabinę stosowano w dawce 1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni + irynotekę 250 mg/m² pc. w 1. dniu. Odpowiednio dla FOLFIRI+ bewacyzumab i XELIRI +bewacyzumab mediana PFS wynosiła 10,0 i 8,9 miesiąca; p=0,64, OS 25,7 i 27,5 miesiąca; p=0,55 a częstość odpowiedzi 45,5 i 39,8%, p=0,32. Pacjenci leczeni schematem XELIRI +bewacyzumab istotnie statystycznie częściej niż pacjenci leczeni FOLFIRI + bewacyzumab zgłaszali biegunkę, gorączkę neutropeniczną i objawy zespołu ręka-stopa oraz narastające opóźnienie w leczeniu, zmniejszenie dawek i przerwanie leczenia.

Dane z analizy wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO 2 KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m² przez

2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 120 pacjentów było randomizowanych do leczenia zmodyfikowanym schematem XELIRI:

kapecytabina (800 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie z 7 dniową przerwą w leczeniu), irynotekan (200 mg/m² pc. w 30 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie) i bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. w 30-90 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie); 127 pacjentów było randomizowanych do leczenia kapecytabiną (1000 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, z 7 dniową przerwą w leczeniu), oksaliplatiną (130 mg/m² pc. w 2-godzinny wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie) oraz bewacyzumabem (7,5 mg/kg mc. w 30-90 minutowym wlewie w 1. dniu, co 3 tygodnie). Odpowiedzi na leczenie przy średnim okresie obserwacji populacji badanej wynoszącym 26,2 miesiące są podane poniżej.

Tabela 8 Kluczowe wyniki badania AIO KRK

	XELOX +bewacyzumab (ITT: N=127)	Zmodyfikowany XELIRI + bewacyzumab (ITT: N=120)	Współczynnik ryzyka 95% CI Wartość P
Przeżycie bez progresji po 6 miesiącach			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69–84%	77–90%	
Mediana przeżycia bez progresji			
ITT	10,4 miesiąca	12,1 miesiąca	0,93
95% CI	9,0–12,0	10,8–13,2	0,82–1,07 P=0,30
Mediana całkowitego czasu przeżycia			
ITT	24,4 miesiąca	25,5 miesiąca	0,90
95% CI	19,3–30,7	21,0–31,0	0,68–1,19 P=0,45

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

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16967) potwierdzają zasadność stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatiną w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego i (lub) odbytnicy z przerzutami, leczonych wcześniej irynotekaniem w skojarzeniu z fluoropirimidynami jako terapią pierwszego rzutu, przydzielono losowo do leczenia schematem XELOX lub FOLFOX-4. Dawkowanie w schematach XELOX i FOLFOX-4 (bez placebo i bewacyzumabu) przedstawiono w tabeli 6. Wykazano, że XELOX nie jest gorszy od FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby, w populacji zgodnej z protokołem badania oraz ITT (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 wynosiła 2,1 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnych 6 miesiącach również przedstawiono w tabeli 9.

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

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

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

Zaawansowany rak żołądka:

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1000 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 7 dni przerwy) i cisplatyną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinny wlew co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów zrandomizowano do leczenia 5-FU (800 mg/m² pc. dziennie, we wlewie ciągłym w dniach od 1. do 5., co 3 tygodnie) i cisplatyną (80 mg/m² pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną okazała się niegorsza od terapii 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną pod względem czasu przeżycia bez progresji w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne 0,81; 95% CI 0,63–1,04). Mediana czasu przeżycia bez progresji wynosiła 5,6 miesiąca (kapecytabina + cisplatyna) vs. 5,0 miesiące (5-FU + cisplatyna). Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) czasu przeżycia (czas przeżycia całkowitego) był zbliżony do współczynnika ryzyka czasu przeżycia bez progresji (HR 0,85; 95% CI 0,64–1,13). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 miesiąca (kapecytabina + cisplatyna) vs. 9,3 miesiąca (5-FU + cisplatyna).

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

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

- EOX: epirubicyna (50 mg/m² pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m² pierwszego dnia w 2-godzinny wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i kapecytabina (625 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza dotycząca skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania (ang. per protocol population) wykazała, że biorąc pod uwagę parametr przeżycia całkowitego, kapecytabina nie jest gorsza od 5-FU (HR 0,86: 95% CI 0,8-0,99) oraz że oksaliplatyna nie jest gorsza od cisplatyny (HR 0,92: 95% CI 0,80-1,1) w badanych schematach. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,9 miesiąca w przypadku schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 miesiąca w przypadku schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 miesięcy w przypadku schematów zawierających cisplatynę oraz 10,4 miesiąca w przypadku schematów zawierających oksaliplatynę.

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 jelita grubego i odbytnicy oraz zaawansowany rak żołądka: metaanaliza

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

Rak piersi:

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

Dane z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, w tym z zastosowaniem antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentek włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1250 mg/m² pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 7 dni przerwy) i docetakselem (75 mg/m² pc. jako 1-godzinny wlew co 3 tygodnie). 256 pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/m² pc. w postaci 1-godzinnego wlewu raz na 3 tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie kapecytabina + docetaksel (p=0,0126). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych w całej randomizowanej populacji (ocena badaczy) wyniósł 41,6% (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 29,7% (docetaksel w monoterapii); p=0,0058. Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie kapecytabina + docetaksel (p<0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 186 dni (kapecytabina + docetaksel) w porównaniu do 128 dni (docetaksel w monoterapii).

Leczenie kapecytabiną w monoterapii po niepowodzeniu stosowania taksanów, po chemioterapii zawierającej antracykliny i u 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/m² pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy). Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (ocena badacza) wyniósł 20% (pierwsze badanie kliniczne) i 25% (drugie badanie kliniczne). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła odpowiednio 93 i 98 dni. Mediana przeżyć wyniosła odpowiednio 384 i 373 dni.

Wszystkie wskazania:

Metaanaliza 14 badań klinicznych na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub 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 ryzyka wynoszącym 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Kapecytabina po podaniu doustnym wchłania się szybko i w dużym stopniu, następnie jest przekształcana w metabolity 5'-DFCR i 5'-DFUR. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów: 5'-DFUR i 5-FU. W 14. dniu podawania po posiłku w dawce 1250 mg/m² pc. największe stężenia w surowicy (C_{max} w µg/ml) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiły odpowiednio: 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 i 5,46. Czas osiągnięcia 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 białkiem, głównie albuminą, odpowiednio w 54%, 10%, 62% i 10%.

Metabolizm

Kapecytabina początkowo metabolizowana jest w wątrobie przez esterazę karboksylową do 5'-DFCR, która następnie ulega przemianom 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, jednak zwykle w mniejszym stężeniu. Ta sekwencyjna, enzymatyczna biotransformacja kapecytabiny do 5FU 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 produktu 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 większa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego i odbytnicy w stosunku do otaczających tkanek prawidłowych. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazują na komórki zrębu guza jako główną lokalizację fosforylasy tymidynowej.

5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę dihydropirymidyny (ang. DPD) do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (ang. FUH₂). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień pirymidynowy, co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopropionowego (ang. FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (ang. FBAL), która jest wydalana z moczem.

Aktywność dehydrogenazy dihydropirymidyny (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 eliminacji ($t_{1/2}$ w godzinach) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5FU 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 wydalonym 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/m² pc. dwa razy na dobę. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów klinicznych, jak: płeć, obecność przerzutów w wątrobie lub ich brak w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg skali Karnofsky'ego, stężenie bilirubiny całkowitej, albuminy w surowicy oraz aktywności AspAT i AlAT.

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

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym do ciężkiego zaburzeniem czynności nerek nie stwierdzono wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny ma wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (35% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należytnej) i na FBAL (114% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należytnej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

Pacjenci w podeszłym wieku: W oparciu o wyniki populacyjnych badań farmakokinetycznych obejmujących pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27. do 86. roku życia) oraz z uwzględnieniem 234 (46%) pacjentów w wieku co najmniej 65 lat, nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę 5'-DFUR i 5-FU. Zaobserwowano wzrost AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% wzrost wieku powodował 15% wzrost AUC dla FBAL). Wzrost ten jest prawdopodobnie spowodowany zmianami czynności nerek.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwuletnich badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego kapecytabiny.

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

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności u myszy stwierdzano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania resorpcji płodów i działania teratogennego. Podczas podawania dużych dawek u małp występowały poronienia i śmierć płodów, ale nie obserwowano działania teratogennego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii Aluminium-Aluminium

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Blistry z folii PVC/PVDC-Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium-Aluminium lub blistry PVC/PVDC/Aluminium znajdują się w tekturowych pudełkach po 30, 60 lub 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Praha 7, Holešovice
Jankovcova 1569/2c
PSČ 17000
Republika Czeska

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

Vopecidex, 150 mg, tabletki powlekane pozwolenie nr 20815

Vopecidex, 500 mg, tabletki powlekane pozwolenie nr 20816

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

19.12.2012

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

06.04.2016