

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Capecitabine Glenmark, 150 mg, tabletki powlekane

Capecitabine Glenmark, 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg kapecytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 7,640 mg laktozy bezwodnej.

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg kapecytabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 25,470 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Capecitabine Glenmark, 150 mg, tabletki powlekane

Jasnobrzoskwiniowe, podłużne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznaczeniem „150” wytłoczonym po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

Capecitabine Glenmark, 500 mg, tabletki powlekane

Jasnobrzoskwiniowe, podłużne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznaczeniem „500” wytłoczonym po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Capecitabine Glenmark jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po leczeniu chirurgicznym raka okrężnicy w stadium III (stadium C według klasyfikacji Dukesa) (patrz punkt 5.1).

Produkt Capecitabine Glenmark jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego (okrężnicy i (lub) odbytnicy) z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Produkt Capecitabine Glenmark jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka wg różnych schematów leczenia zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt Capecitabine Glenmark podawany jednocześnie z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Produkt Capecitabine Glenmark jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i antracyklinami podawanymi wg różnych schematów leczenia lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Capecitabine Glenmark powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy, doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Capecitabine Glenmark, tabletki należy połączyć, popijając wodą, w ciągu 30 minut po posiłku.

Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu Capecitabine Glenmark w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych  $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  oraz  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  zamieszczono odpowiednio w tabelach 1 i 2.

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1):

### Monoterapia

#### Rak okrężnicy, rak jelita grubego oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy, raka jelita grubego z przerzutami oraz pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi  $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  podawana dwa razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej  $2500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) przez 14 dni a następnie siedmiodniowa przerwa.

Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.

### Leczenie skojarzone

#### Rak okrężnicy, rak jelita grubego oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do  $800 - 1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie siedmiodniowa przerwa, lub do  $625 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  podawanej dwa razy na dobę bez przerwy (patrz punkt 5.1). Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego czynników biologicznych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z cisplatyną, przed podaniem cisplatyny należy odpowiednio nawodnić pacjenta oraz zastosować leki przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę z oksaliplatyną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się zastosowanie wstępnego leczenia lekami przeciwwymiotnymi.

Czas trwania leczenia uzupełniającego pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.

### Rak piersi

W przypadku leczenia skojarzonego z docetakselem pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi  $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie siedmiodniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  w jednogodzinym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiny z docetakselem, przed podaniem docetakselu należy zastosować leczenie wstępne podając doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

### Obliczanie dawki produktu Capecitabine Glenmark

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

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

Tabela 2. Obliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej produktu Capecitabine Glenmark 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.

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

#### Modyfikacja dawkowania w trakcie leczenia

##### Zalecenia ogólne

Działania toksyczne kapecytabiny mogą być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) modyfikację dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Jeżeli dawka została zmniejszona nie powinna być zwiększana w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie prawdopodobnie nie staną się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. łysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane tą samą dawką bez jej zmniejszania, czy też bez zastosowania przerwy w leczeniu. Pacjentów przyjmujących kapecytabinę należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w przypadku pojawienia się objawów umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek kapecytabiny, pominiętych z powodu objawów toksycznych, nie

uzupełnia się w przebiegu dalszego leczenia. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności.

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

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

\* Zgodnie z Kryteriami Powszechnego Stopniowania Toksyczności (wersja 1) wg National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) lub Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wg Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, wersja 3.0. Dla zespołu ręka-stopa oraz hiperbilirubinemii, patrz punkt 4.4.

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

#### Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu trzytygodniowym w połączeniu z innymi produktami leczniczymi

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w cyklu trzytygodniowym w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla kapecytabiny oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku(-ów) stosowanych w skojarzeniu.

Jeżeli na początku cyklu terapeutycznego wskazane jest czasowe przerwanie podania kapecytabiny lub jednocześnie stosowanego(-ych) leku(-ów), należy przerwać podawanie wszystkich produktów leczniczych do momentu, kiedy zostaną spełnione kryteria ponownego ich włączenia.

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

Jeżeli należy na stałe odstawić lek(-i) stosowany(-e) jednocześnie, podawanie kapecytabiny można wznowić, jeśli są spełnione kryteria ponownego włączenia leczenia.

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej grupy pacjentów.

#### Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania kapecytabiny w leczeniu ciągłym w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

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

#### Modyfikacja dawkowania u szczególnych grup pacjentów

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

Zaburzenia czynności nerek: kapecytabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wartość wyjściowa klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault]). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wartość wyjściowa klirensu kreatyniny 30-50 ml/min) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, wskazane jest obniżenie dawki kapecytabiny do 75% dawki początkowej 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia, nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana zmiana dawkowania kapecytabiny. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. a następnie należy zmodyfikować dawkę kapecytabiny zgodnie z przedstawioną powyżej tabelą 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu Capecitabine Glenmark. Zmiany dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym (patrz również „Pacjenci w podeszłym wieku” poniżej).

Pacjenci w podeszłym wieku: w przypadku monoterapii nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej kapecytabiny. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych o nasileniu 3. lub 4. stopnia po zastosowaniu kapecytabiny u pacjentów w wieku ≥60 lat, niż u pacjentów młodszych.

Gdy kapecytabina była stosowana jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) w porównaniu do pacjentów młodszych, częściej występowały działania niepożądane po zastosowaniu kapecytabiny o nasileniu 3. i 4. stopnia, w tym działania powodujące konieczność przerwania leczenia. Zaleca się uważne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku ≥60 lat.

- *W leczeniu skojarzonym z docetakselem:* u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie po zastosowaniu kapecytabiny nasilonych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych o nasileniu 3. i 4. stopnia (patrz punkt 5.1). U pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki kapecytabiny do 75% (950 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę). Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u

pacjentów w wieku powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej kapecytabiny w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę kapecytabiny można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę.

- W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem: u pacjentów w wieku powyżej 65 lat zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę.

#### *Dzieci i młodzież:*

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania u dzieci (w wieku poniżej 18 lat).

### **4.3 Przeciwwskazania**

- wcześniejsze występowanie ciężkich i niespodziewanych działań niepożądanych po zastosowaniu fluoropirymidyn,
- nadwrażliwość na kapecytabinę lub którykolwiek ze składników leku, lub fluorouracyl,
- u pacjentów ze stwierdzonym niedoborem dehydrogenazy pirymidynowej (DPD),
- okres ciąży i karmienia piersią,
- u pacjentów z ciężką leukopenią, neutropenią i trombocytopenią,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby,
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną (patrz punkt 4.5),
- jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów wykorzystywanych w leczeniu skojarzonym z kapecytabiną, wówczas takiego produktu nie należy stosować.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki* obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół ręka-stopa (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie produktu leczniczego, chociaż może być konieczne wstrzymanie podawania kolejnych dawek lub zmniejszenie dawki.

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

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

*Zespół ręka-stopa* (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy). Zespół ręka -stopa 1. stopnia określa się jako: drętwienie, zaburzenia czucia i (lub) przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta.

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

Zespół ręka-stopa 3. stopnia to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i silny ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych czynności. Jeśli wystąpi zespół ręka-stopa 2. lub 3. stopnia podawanie kapecytabiny powinno zostać przerwane do

czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu ręka-stopa 3. stopnia, następne dawki kapecytabiny powinny być zmniejszone. W przypadku leczenia kapecytabiną z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu ręka-stopa ze względu na doniesienia sugerujące, że może ona zmniejszyć skuteczność cisplatyny.

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

*Hipo- lub hiperkalcemia.* Hipo- lub hiperkalcemię opisywano u pacjentów leczonych kapecytabiną. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze 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 równowagi elektrolitowej.* Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami równowagi elektrolitowej, gdyż mogą one ulec nasileniu w czasie leczenia kapecytabiną.

*Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny.* W badaniu klinicznym interakcji lekowych z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono istotne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te wskazują na interakcję, najprawdopodobniej spowodowaną zahamowaniem izoenzymu 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. U pacjentów otrzymujących kapecytabinę jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny należy ściśle monitorować parametry krzepnięcia krwi (wskaźnik INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmienić 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, pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby otrzymujący kapecytabinę powinni być dokładnie monitorowani, bez względu na to czy mają oni przerzuty w wątrobie czy też nie. Stosowanie kapecytabiny należy przerwać, jeśli związane z leczeniem zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie  $>3 \times \text{GGN}$  (górną granicę normy) lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie  $>2,5 \times \text{GGN}$ . Leczenie kapecytabiną w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się  $\leq 3 \times \text{GGN}$  lub, gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszy się  $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ .

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

Ze względu na to, że ten produkt leczniczy zawiera laktozę bezwodną jako substancję pomocniczą, 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 przeprowadzono tylko z udziałem dorosłych.

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

*Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny:* opisano zaburzenia krzepnięcia i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną i jednocześnie przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, takie jak warfaryna i fenoprokumon. Występowały one 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% i o 91% wartość 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 otrzymujących kapecytabinę jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny należy ściśle monitorować parametry krzepnięcia krwi (wskaźnik INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikować dawkę leku przeciwzakrzepowego.

*Fenytoina:* w pojedynczych przypadkach stwierdzono podwyższone stężenie fenytoiny w osoczu powodujące wystąpienie objawów zatrucia fenytoiną u pacjentów leczonych jednocześnie kapecytabiną i fenytoiną. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i kapecytabiną należy regularnie monitorować stężenie fenytoiny w surowicy.

*Kwas foliowy:* w badaniu, w którym jednocześnie podawano kapecytabinę i kwas foliowy nie wykazano istotnego wpływu kwasu foliowego na farmakokinetykę kapecytabiny i jego metabolitów. Jednak, kwas foliowy wpływa na farmakodynamikę kapecytabiny i może nasilać jego toksyczność; maksymalna dawka tolerowana (MTD) kapecytabiny podawanej w monoterapii z zastosowaniem przerw w leczeniu wynosi 3000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, natomiast podczas podawania jednocześnie z kwasem foliowym (30 mg doustnie dwa razy na dobę) nie powinna przekraczać 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę.

*Sorywudyna i pochodne:* opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez sorywudynę. Interakcja ta zwiększa toksyczność fluoropirymidyny i może spowodować zgon. Dlatego też kapecytabiny nie należy stosować jednocześnie z sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna (patrz punkt 4.3). Należy zachować co najmniej czterotygodniową przerwę po zakończeniu leczenia sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna, zanim rozpocznie się leczenie kapecytabiną.

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

*Allopurynol:* obserwowano interakcję między allopurynolem i 5-FU, z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania allopurynolu z kapecytabiną.

*Interakcja z cytochromem P-450:* Informacje o potencjalnych interakcjach z izoenzymami 1A2, 2C9 i 3A4 zawarte są w punkcie dotyczącym interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny.

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

*Radioterapia:* maksymalna tolerowana dawka (MTD) kapecytabiny w monoterapii, podawana z zastosowaniem przerw w leczeniu, wynosi 3000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, natomiast stosowana podczas radioterapii raka odbytnicy wynosi 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, gdy kapecytabinę stosuje się w 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, stężenie wolnej lub całkowitej platyny podczas podawania kapecytabiny jednocześnie z oksaliplatyną lub z oksaliplatyną i bewacyzumabem.

*Bewacyzumab*: nie obserwowano klinicznie istotnego działania bewacyzumabu na parametry farmakokinetyczne kapecytabiny lub jej metabolitów podczas stosowania z oksaliplatyną.

Interakcje z pokarmem: we wszystkich badaniach klinicznych zalecono pacjentom przyjmowanie kapecytabiny w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności kapecytabiny zebrano w oparciu o ten sposób podawania, dlatego zaleca się jej podawanie bezpośrednio po posiłku. Przyjmowanie kapecytabiny podczas posiłku zmniejsza jednak jej wchłanianie (patrz punkt 5.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w okresie rozrodczym

Kobietom w okresie rozrodczym w trakcie leczenia kapecytabiną należy zalecić stosowanie metod zapobiegania ciąży. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia kapecytabiną, musi zostać poinformowana o zagrożeniu dla płodu.

Ciąża

Nie prowadzono badań stosowania kapecytabiny u kobiet w ciąży; jednak należy przyjąć, że kapecytabina podawana u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksycznego wpływu kapecytabiny na rozrodczość u zwierząt, wykazano że kapecytabina powodowała wady rozwojowe u płodu i obumieranie zarodka. Działania te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym.

Kapecytabiny nie należy stosować w czasie ciąży.

Laktacja

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Ogólny profil bezpieczeństwa kapecytabiny powstał na podstawie danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu wg różnych schematów chemioterapii i w różnych 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 klinicznych, w tym schematy badań oraz ważniejsze wyniki w zakresie skuteczności znajdują się w punkcie 5.1.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (NDL) związanych z leczeniem należały zaburzenia przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół ręka-stopą (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniejszymi zaburzeniami czynności nerek oraz zakrzepica i (lub) zatorowość.

##### *b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Działania niepożądane, jakie badacz uznał za prawdopodobnie, przypuszczalnie lub w niewielkim stopniu związane z podawaniem kapecytabiny, są wymienione w tabeli 4 dla kapecytabiny podawanej w monoterapii oraz w tabeli 5 dla kapecytabiny podawanej w skojarzeniu wg różnych schematów leczenia i w różnych wskazaniach. W celu określenia częstości występowania działań niepożądanych przyjęto następującą konwencję: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

#### Kapecytabina w monoterapii

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny w monoterapii na podstawie łącznej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z trzech dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów (badania M66001, SO14695 oraz SO14796). Działania niepożądane zostały zakwalifikowane 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.

<b>Układ narząd</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Niezbyt często</b> <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie części nosowej gardła, zakażenie dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia grzybicze, zakażenie, ropień okołozębowy
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	-	-	tłuszczak
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy wskaźnik znormalizowany) i (lub) wydłużony czas protrombinowy
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia,

<b>Układ narząd</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Niezbyt często</b>  <i>Ciężkie i (lub) zagrożające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
		ciała	niedożywienie, hipertriglicerydemia,
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	bezsenność, depresja	dezorientacja, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, zaburzenia pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa
<i>Zaburzenia oka</i>	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie śluzówki oka	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	-	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle uszu
<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, wybroczyny, niedociśnienie, uderzenia gorąca, uczucie zimna w dystalnych częściach ciała
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	-	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płynotok z nosa	zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha	krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części jamy brzusznej, dyspepsja, wzdęcia, suchość błony	niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części

<b>Układ narząd</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Niezbyt często</b> <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
		śluzowej jamy ustnej	brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, zarzucanie (refluks) żołądkowo-przełykowe, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	hiperbilirubinemia, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych	żółtaczka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	zespół ręka-stopa (erytrodyzestezja)	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoni, obrzęk twarzy, plamica
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	-	bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów	obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	-	wodonercze, nietrzymanie moczu, krwimocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-	krwawienia z narządów rodnych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	zmęczenie, astenia	gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywność mięśni, zwiększenie temperatury ciała
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	-	pęcherze, przedawkowanie

#### Kapecytabina w leczeniu skojarzonym

Tabela 5 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem kapecytabiny wg różnych schematów chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane przypisano do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo częste lub częste), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym uwzględniono jedynie te, które występowały

dodatkowo do objawów obserwowanych po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii lub, gdy występowały częściej niż po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii (patrz tabela 4). Niezbyt częste działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia skojarzonego kapecytabiny są zgodne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu kapecytabiny w monoterapii albo po monoterapii innymi produktami leczniczymi użytymi w leczeniu skojarzonym (na podstawie literatury i (lub) odpowiedniej charakterystyki produktu leczniczego).

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

Tabela 5. Zestawienie działań niepożądanych, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną, które wystąpiły dodatkowo w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do wyższej grupy pod względem częstości występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną.

<b>Układ narząd</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, <sup>+</sup> zakażenie, opryszczka wargowa
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<sup>+</sup> neutropenia, <sup>+</sup> leukopenia, <sup>+</sup> niedokrwistość, <sup>+</sup> gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	zahamowanie czynności szpiku kostnego, <sup>+</sup> gorączka neutropeniczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	zmniejszenie łaknienia	hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	zaburzenia snu, lęk
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zaburzenia smaku, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia smaku, bóle głowy	neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica
<i>Zaburzenia oka</i>	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	szumy uszne, niedosłuch
<i>Zaburzenia serca</i>	-	migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, <sup>+</sup> zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, niedociśnienie, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żył
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	zaparcia, niestrawność	krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie

Układ narząd	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>
		obwodu brzucha, refluks żołądkowo-przłykowy, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	zaburzenia czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łyśnienie, zaburzenia 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, kurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	krwimocz, białkomocz, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	bardzo wysoka gorączka, osłabienie, <sup>+</sup> letarg, nietolerancja zmian temperatur	zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, <sup>+</sup> gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu wstrzyknięcia lub wlewu
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	stłuczenia

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

#### Doświadczenie po wprowadzeniu kapecytabiny do obrotu

Następujące, dodatkowe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas stosowania kapecytabiny po wprowadzeniu do obrotu:

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

#### *c. Opis wybranych działań niepożądanych*

##### *Zespół ręka-stopą (patrz punkt 4.4):*

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co trzy tygodnie, w monoterapii (w tym w badaniach leczenia uzupełniającego raka okrężnicy, leczenia raka jelita grubego z przerzutami oraz leczenia raka piersi) częstość występowania zespołu ręka-stopą w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 53% do 60%, natomiast w grupie otrzymującej kapecytabinę/docetaksel w leczeniu raka piersi z przerzutami częstość ta wynosiła 63%. W przypadku dawki kapecytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co trzy

tygodnie podczas leczenia skojarzonego częstość występowania zespołu ręka-stopa 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 innymi produktami leczniczymi wg różnych schematów chemioterapii i w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, jelita grubego, żołądka i piersi) wykazała, że zespół ręka-stopa (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 wiązały się ze statystycznie istotnym zwiększeniem ryzyka zespołu ręka-stopa: większa dawka początkowa kapecytabiny (gram), mniejsza dawka skumulowana kapecytabiny ( $0,1 \cdot \text{kg}$ ), większa względna wielkość dawki w pierwszych 6 tygodniach, dłuższy czas trwania leczenia (tygodnie), wyższy przedział wiekowy (w przedziałach 10-letnich), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (0 *versus*  $\geq 1$ ).

#### *Biegunka (patrz punkt 4.4):*

Kapecytabina może wywoływać biegunkę, którą obserwowano do 50% pacjentów.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne wiązały się ze statystycznie istotnym zwiększeniem ryzyka biegunki: większa dawka początkowa kapecytabiny (gram), dłuższy czas trwania leczenia w badaniu (tygodnie), wyższy przedział wiekowy (w przedziałach 10-letnich) oraz płeć żeńska. Następujące zmienne wiązały się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka biegunki: większa dawka skumulowana kapecytabiny ( $0,1 \cdot \text{kg}$ ) oraz większa względna wielkość dawki w pierwszych 6 tygodniach.

#### *Kardiotoksyczność (patrz punkt 4.4):*

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, łączna analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z 7 badań klinicznych z udziałem 949 pacjentów (2 badania kliniczne fazy III i 5 badań fazy II leczenia 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, łączna analiza powyższych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z 7 badań klinicznych, wykazała, że stosowanie kapecytabiny w monoterapii wiąże się także z wystąpieniem encefalopatii z częstością poniżej 0,1%.

#### *d. Szczególne grupy pacjentów*

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

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat leczonych kapecytabiną w monoterapii oraz pacjentów leczonych kapecytabiną z docetakselem wykazała zwiększoną częstość występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych o nasileniu 3. i 4. stopnia oraz związanych z leczeniem poważnych działań niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów w wieku  $<60$  lat. U pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat leczonych kapecytabiną z docetakselem częściej przedterminowo przerywano leczenie 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 przedział wiekowy (w przedziałach 10-letnich) wiązał się statystycznie istotnie ze zwiększonym ryzykiem zespołu ręka-stopa i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem neutropenii.

#### *Płeć*

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, płeć żeńska wiąże się

statystycznie istotnie ze zwiększonym ryzykiem zespołu ręka-stopa i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem neutropenii.

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

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych kapecytabiną w monoterapii (rak jelita grubego) wykazała zwiększenie częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych o nasileniu 3. i 4. stopnia w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek [36% u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (n=268) w porównaniu z odpowiednio 41% pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (n=257) i 54% pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (n=59)] (patrz punkt 5.2). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek częściej zmniejszano dawkę (44%) w porównaniu do 33% i 32% u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto w tej grupie pacjentów częściej przedterminowo przerywano leczenie (21% przypadków przerwania w czasie pierwszych dwóch cykli leczenia) w porównaniu do 5% i 8% u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy ostrego przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie błon śluzowych, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego, oraz zahamowanie czynności szpiku kostnego. Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie, jak i leczenie podtrzymujące w celu ustąpienia objawów klinicznych oraz zapobiegania rozwojowi powikłań.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antymetabolity, pochodne pirymidyny, kod ATC: ATC: L01BC06

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna w tkankach guza, ale także występuje zwykle w tkankach niezmiennych chorobowo, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu (przeszczepu ksenogenicznego) ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylazy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym blokuje reakcję metylacji kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, 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:

#### Leczenie uzupełniające kapecytabiną w monoterapii raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C według klasyfikacji Duke'a) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej kapecytabiną (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy, kapecytabinę podawano w cyklach trzytygodniowych przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> pc.



leukoworyny podawanej dożylnie, następnie dożylnie 5-FU w bolusie 425 mg/m<sup>2</sup> pc., w dniach od 1 do 5, co 28 dni przez 24 tygodnie). Kapecytabina okazała się co najmniej równoważna w stosunku do leczenia dożylną 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia bez choroby w populacji zgodnie z protokołem [ryzyko względne (HR): 0,92; 95% CI 0,80-1,06]. W całej populacji poddanej randomizacji, testy różnicy dla kapecytabiny w porównaniu do 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia wykazały, że ryzyko względne wynosi odpowiednio 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; p = 0,068) oraz 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; p = 0,060). Mediana czasu obserwacji w momencie analizy wynosiła 6,9 roku. W zaplanowanej wcześniej analizie wieloczynnikowej Coxa wykazano przewagę kapecytabiny nad 5-FU/LV podanej w bolusie. Następujące czynniki zostały uwzględnione w analizie statystycznej podczas włączania do tego modelu: wiek, czas od zabiegu operacyjnego do randomizacji, płeć, wyjściowy poziom CEA, wyjściowy stan węzłów chłonnych i kraj, w którym prowadzono badanie. W grupach wszystkich pacjentów po randomizacji, wykazano przewagę kapecytabiny w stosunku do leczenia 5-FU/LV zarówno pod względem czasu przeżycia bez choroby (HR: 0,849; 95% CI 0,739–0,976; p=0,0212) jak i całkowitego czasu przeżycia (HR: 0,828; 95% CI 0,705–0,971; p = 0,0203).

#### Terapia skojarzona w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C według klasyfikacji Dukesa) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny z oksaliplatyną (XELOX) w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy (badanie NO16968). W tym badaniu 944 pacjentów przydzielono w sposób losowy do grupy leczonej w cyklach trzytygodniowych przez 24 tygodnie kapecytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, następnie 1 tydzień przerwy) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. podana pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co trzy tygodnie) a 942 pacjentów przydzielono do grupy leczonej 5-FU podanej w bolusie i leukoworyną. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego – DFS (ang. disease-free survival, czas przeżycia bez choroby) w populacji ITT (ang. intent-to treat) wykazała, że schemat leczenia w badaniu XELOX był istotnie lepszy niż podawanie 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Trzyletni wskaźnik DFS wynosił 71% dla schematu leczenia w badaniu XELOX w porównaniu do 67% dla grupy otrzymującej 5-FU/LV. Analiza drugorzędowego punktu końcowego – RFS wykazała podobne do powyższych wyniki; HR=0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) dla leczenia wg schematu XELOX w porównaniu do grupy otrzymującej 5-FU/LV. W grupie otrzymującej leczenie wg schematu XELOX wykazano trend w kierunku poprawy OS (ang. overall survival, całkowity czas przeżycia) z HR=0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), co oznacza 13% zmniejszenie ryzyka zgonu. Pięcioletni wskaźnik OS wynosił 78% dla leczenia wg schematu XELOX w porównaniu do 74% dla grupy otrzymującej 5-FU/LV. Mediana czasu obserwacji, na podstawie której uzyskano powyższe dane dotyczące skuteczności, wyniosła 59 miesięcy dla OS i 57 miesięcy dla DFS. Odsetek pacjentów wyłączonych z badania z powodu występowania działań niepożądanych był wyższy w grupie, która otrzymywała leczenie wg schematu XELOX (21%) w porównaniu do grupy, która otrzymywała 5-FU/LV (9%) w monoterapii w populacji ITT.

#### Leczenie kapecytabiną w monoterapii raka jelita grubego z przerzutami

Dane pochodzące z dwóch jednakowo zaplanowanych, wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badań III fazy (SO14695; SO14796) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny jako leczenia pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. W badaniach tych 603 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie, następnie jeden tydzień przerwy; leczenie prowadzono w cyklach trzytygodniowych). Sześciuset czterech pacjentów przydzielono losowo do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> pc. leukoworyny podanej dożylnie a następnie bolus 425 mg/m<sup>2</sup> pc. 5-FU podanego dożylnie w dniach od 1 do 5, co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnie ocenionych (ocenionych przez badacza) odpowiedzi na leczenie stwierdzonych we wszystkich grupach pacjentów po randomizacji wyniósł 25,7% (kapecytabina) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); p=<0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby 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 schematami leczenia skojarzonego pierwszego rzutu raka jelita grubego.

Leczenie skojarzone w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16966) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny z oksaliplatyną lub z oksaliplatyną i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Badanie składało się z dwóch części: wstępnego badania z dwiema grupami, w którym 634 pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup otrzymujących różne leczenie: wg schematu XELOX lub wg schematu FOLFOX-4 i następującego po nim badania według schematu 2x2, w którym 1401 pacjentów przydzielono losowo do czterech grup otrzymujących różne leczenie: wg schematu XELOX i placebo, wg schematu FOLFOX-4 i placebo, wg schematu XELOX i bewacyzumab oraz wg schematu FOLFOX-4 i bewacyzumab. Schematy leczenia zestawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Schematy leczenia w badaniu NO16966 (mCRC)

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

W ogólnym porównaniu wykazano, że wyniki leczenia wg schematu XELOX nie były gorsze od wyników leczenia wg schematu FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (ang. intent-to-treat) (patrz tabela 7). Wyniki wskazują, że leczenie wg schematu XELOX jest porównywalne do leczenia wg schematu FOLFOX-4 pod względem czasu całkowitego przeżycia (patrz tabela 7). Porównanie wyników leczenia wg schematu XELOX z bewacyzumabem oraz wg schematu FOLFOX-4 z bewacyzumabem było pierwotnie zaplanowaną analizą badawczą. W porównaniu tych podgrup terapeutycznych, schemat XELOX z bewacyzumabem był podobny do leczenia wg schematu FOLFOX-4 z bewacyzumabem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (HR 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 po dodatkowym roku obserwacji są również przedstawione w tabeli 7. Analiza czasu przeżycia bez progresji (ang. PFS – progression-free survival) dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników ogólnej analizy PFS i OS: HR dla leczenia wg schematu XELOX w porównaniu do leczenia wg schematu FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI 1,07-1,44. Chociaż analizy czułości wykazują, że różnice w schematach leczenia 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 skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16966

<b>ANALIZA PIERWOTNA</b>			
	<b>XELOX/XELOX+P/</b>	<b>FOLFOX-</b>	

	<b>XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)</b>	<b>4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)</b>	
<b>Populacja</b>	<b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b>		<b>HR (97,5% CI)</b>
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parametr: Całkowity czas przeżycia</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>DODATKOWY 1 ROK OBSERWACJI</b>			
<b>Populacja</b>	<b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b>		<b>HR (97,5% CI)</b>
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parametr: Całkowity czas przeżycia</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. przez dwa tygodnie w cyklach trzytygodniowych, z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. Ośmiuset dwudziestu pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do grupy leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: kapecytabina jako leczenie w pierwszym rzucie (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan jako leczenie w drugim rzucie (350 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie leczenie kapecytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia). W leczeniu skojarzonym stosowano kapecytabinę jako leczenie w pierwszym rzucie (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia) (schemat XELIRI) oraz kapecytabinę jako leczenie w drugim rzucie (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pc. pierwszego dnia). Wszystkie cykle leczenia trwały trzy tygodnie. W pierwszym rzucie leczenia mediana czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji ITT wyniosła 5,8 miesiąca (95% CI 5,1-6,2 miesiąca) w grupie leczonej kapecytabiną w monoterapii oraz 7,8 miesiąca (95% CI 7,0-8,3 miesiąca; p=0,0002) w grupie leczonej wg schematu XELIRI.

Dane analizy przejściowej z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK 0604) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> pc. przez 2 tygodnie w cyklach co 3 tygodnie, z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami. Stu piętnastu pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną z irynotekaniem (schemat XELIRI) i bewacyzumabem: kapecytabina (800 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie siedmiodniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 30 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie); 118 pacjentów przydzielono losowo do leczenia kapecytabiną z oksaliplatyną i bewacyzumabem: kapecytabina (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie siedmiodniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg mc. jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Czas przeżycia bez progresji choroby w 6. miesiącu w populacji ITT (ang. intent-to-treat) wyniósł 80% (leczenie wg schematu XELIRI i bewacyzumab) w porównaniu do 74% (leczenie wg schematu XELOX i bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (leczenie wg schematu XELOX i bewacyzumab) w porównaniu do 47% (leczenie wg schematu XELIRI i bewacyzumab).

### Terapia skojarzona w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego z przerzutami

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16967) potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny z oksaliplatyną w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, leczonych wcześniej irynotekaniem z fluoropirymidynami jako terapią pierwszego rzutu, przydzielono losowo do leczenia wg schematu XELOX lub FOLFOX-4. Dawkowanie w schematach XELOX i FOLFOX-4 (bez placebo i bewacyzumabu) przedstawiono w tabeli 6. Wykazano, że leczenie wg schematu XELOX nie jest gorsze od leczenia wg schematu FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby, w populacji zgodnej z protokołem badania oraz populacji ITT (ang. intent-to-treat) (patrz tabela 8). Wyniki pokazują, że leczenie wg schematu XELOX jest równoważne do leczenia wg schematu FOLFOX-4 pod względem całkowitego czasu przeżycia (patrz tabela 8). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT wynosiła 2,1 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych po dodatkowych 6 miesiącach są również przedstawione w tabeli 8.

Tabela 8: Kluczowe wyniki 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			
EPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametr: Całkowity czas przeżycia			
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 wolny od progresji choroby			
EPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametr: Całkowity czas przeżycia			
EPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

### Zaawansowany rak żołądka

Dane pochodzące z wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym stu sześćdziesięciu pacjentów losowo przypisano do leczenia skojarzonego kapecytabiną (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) z cisplatyną (80 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew co 3 tygodnie). Łącznie stu pięćdziesięciu pacjentów losowo przypisano do leczenia 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> pc. dziennie, we wlewie ciągłym w dniach od 1. do 5., co 3 tygodnie) z cisplatyną (80 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Leczenie kapecytabiną z cisplatyną było nie gorsze od leczenia 5-FU z cisplatyną pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zgodnej z protokołem (HR 0,81; 95% CI 0,63–1,04). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wynosiła 5,6 miesiąca (kapecytabina z cisplatyną) w porównaniu z 5,0 miesiącami (5-FU z cisplatyną). Współczynnik ryzyka (ang. hazard ratio - HR) całkowitego czasu przeżycia był zbliżony do współczynnika ryzyka czasu przeżycia bez progresji choroby (HR 0,85;

95% CI 0,64–1,13). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 miesiąca (kapecytabina z cisplatyną) w porównaniu z 9,3 miesiącami (5-FU z cisplatyną).

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

- ECF: epirubicyna ( $50 \text{ mg/m}^2$  pc. jako bolus pierwszego dnia, co 3 tygodnie), cisplatyna ( $60 \text{ mg/m}^2$  pc. pierwszego dnia jako dwugodzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie) i 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  pc. w ciągłym wlewie przez cały okres leczenia podany przez centralny zestaw do infuzji).
- ECX: epirubicyna ( $50 \text{ mg/m}^2$  pc. jako bolus pierwszego dnia, co 3 tygodnie), cisplatyna ( $60 \text{ mg/m}^2$  pc. pierwszego dnia jako dwugodzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie) i kapecytabina ( $625 \text{ mg/m}^2$  pc. dwa razy na dobę bez przerwy).
- EOF: epirubicyna ( $50 \text{ mg/m}^2$  pc. jako bolus pierwszego dnia, co 3 tygodnie), oksaliplatyna ( $130 \text{ mg/m}^2$  pc. pierwszego dnia jako dwugodzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie) i 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  pc. w ciągłym wlewie przez cały okres leczenia podany przez centralny zestaw do infuzji).
- EOX: epirubicyna ( $50 \text{ mg/m}^2$  pc. jako bolus pierwszego dnia, co 3 tygodnie), oksaliplatyna ( $130 \text{ mg/m}^2$  pc. pierwszego dnia jako dwugodzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie) i kapecytabina ( $625 \text{ mg/m}^2$  pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania wykazała, że pod względem czasu całkowitego przeżycia, leczenie kapecytabiną nie jest gorsze od leczenia 5-FU (HR 0,86; 95% CI 0,8-0,99) a leczenie oksaliplatyną nie jest gorsze od leczenia cisplatyną (HR 0,92; 95% CI 0,80-1,1). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 10,9 miesiąca w schematach leczenia kapecytabiną oraz 9,6 miesiąca w schematach leczenia 5-FU. Mediana czasu całkowitego przeżycia wynosiła 10,0 miesięcy w schematach leczenia cisplatyną oraz 10,4 miesiąca w schematach zawierających oksaliplatynę.

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

#### Rak okrężnicy, rak jelita grubego oraz zaawansowany rak żołądka: metaanaliza

Metaanaliza 6 badań klinicznych (badania SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) potwierdza celowość zastępowania leczenia 5-FU w monoterapii i leczeniu skojarzonym raka żołądka i jelit przez kapecytabinę. Analiza zbiorcza obejmowała informacje o 3097 pacjentach leczonych wg schematów zawierających kapecytabinę oraz o 3074 pacjentach leczonych wg schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 703 dni (95% CI: 671; 745) u pacjentów leczonych wg schematów zawierających kapecytabinę oraz 683 dni (95% CI: 646; 715) u pacjentów leczonych wg schematów zawierających 5-FU. Współczynnik ryzyka całkowitego przeżycia wyniósł 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00,  $p=0,0489$ ), co świadczy, że leczenie wg schematów zawierających kapecytabinę jest skuteczniejsze niż leczenie wg schematów zawierających 5-FU.

#### Rak piersi:

##### *Leczenie skojarzone kapecytabiną z docetakselem raku piersi miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami*

Dane z jednego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny 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 dwieście pięćdziesiąt pięć pacjentek losowo włączono do leczenia skojarzonego kapecytabiną ( $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) z docetakselem ( $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  jako 1-godzinny wlew dożylny co 3 tygodnie) a dwieście pięćdziesiąt sześć pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii ( $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  jako 1-godzinny dożylny wlew co trzy tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie kapecytabiny z docetakselem ( $p=0,0126$ ). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (kapecytabina z docetakselem) w porównaniu do 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (ocena badaczy) we wszystkich populacjach po randomizacji wyniósł 41,6% (kapecytabina z docetakselem) w porównaniu do 29,7% (docetaksel w monoterapii);  $p=0,0058$ . Czas do wystąpienia progresji choroby był dłuższy w grupie kapecytabiny z docetakselem ( $p<0,0001$ ). Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 186 dni (kapecytabina z docetakselem) w porównaniu do 128 dni (docetaksel w monoterapii).

*Leczenie kapecytabiną w monoterapii po niepowodzeniu stosowania taksanów, po chemioterapii zawierającej antracykliny oraz u pacjentek, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane*  
Dane pochodzące z dwóch wielośrodkowych badań klinicznych II fazy potwierdzają celowość stosowania kapecytabiny w monoterapii u pacjentek po niepowodzeniu leczenia taksanami i po chemioterapii zawierającej antracykliny lub u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie leczono dwieście trzydzieści sześć pacjentek kapecytabiną ( $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  dwa razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 1 tydzień przerwy). Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (ocena badacza) wyniósł 20% (pierwsze badanie kliniczne) i 25% (drugie badanie kliniczne). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła odpowiednio 93 i 98 dni. Mediana czasu przeżycia wyniosła odpowiednio 384 i 373 dni.

#### Wszystkie wskazania:

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub jednocześnie z innymi produktami leczniczymi wg różnych schematów chemioterapii i w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, jelita grubego, żołądka i piersi), wykazała, że pacjenci, u których wystąpił zespół ręka-stopa, czas całkowitego przeżycia był dłuższy niż u pacjentów, u których ten zespół nie wystąpił: mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 1100 dni (95% CI 1007; 1200) w porównaniu do 691 dni (95% CI 638; 754) a współczynnik HR wyniósł 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka kapecytabiny była badana w zakresie dawek  $502\text{--}3514 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  na dobę. Stężenia kapecytabiny, 5'-deoksy-5-fluorocytydyny (5'-DFCR) i 5'-deoksy-5-fluorouridyliny (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, zmniejszenie 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  $1250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$  najwyższe stężenia w surowicy ( $C_{\max}$  w  $\mu\text{g/ml}$ ) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiły odpowiednio 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 i 5,46. Czas osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu ( $T_{\max}$  w godzinach) wynosił odpowiednio: 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 i 3,34. Wartości  $\text{AUC}_{0-\infty}$  w  $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$  wynosiły: 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 i 36,3.

*Wiązanie z białkami:* badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza wykazały, że kapecytabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU wiążą się z 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 ulega przemianie w 5'-DFUR pod wpływem dezaminazy cytydyny, występującej głównie w wątrobie i w tkankach nowotworowych. Dalsza aktywacja katalityczna 5'-DFUR następuje pod wpływem fosforylasy tymidynowej (ThyPase). Enzymy biorące udział w aktywacji katalitycznej obecne są w tkankach guza, jak również w tkankach zdrowych, jednak zwykle w niższym stężeniu. Ta sekwencyjna, enzymatyczna biotransformacja kapecytabiny do 5-FU powoduje, że stężenia kapecytabiny w tkankach guza są wyższe. W przypadku guzów jelita grubego powstawanie 5-FU w większości ma miejsce w komórkach zrębu guza. Stosunek tkankowego stężenia 5-FU w obrębie guzów jelita grubego w porównaniu do otaczających tkanek po doustnym podaniu kapecytabiny 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 była czterokrotnie wyższa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego w stosunku do otaczających tkanek zdrowych. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazują na komórki zrębu guza, jako główną lokalizację fosforylasy tymidynowej.

5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę pirymidynową (DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH<sub>2</sub>). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścien pirymidynowy w wyniku czego powstaje kwas 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

*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 wydalone są głównie w moczu; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalenie z kałem jest nieznaczne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki kapecytabiny wydalone 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 grupach pacjentów:* przeprowadzono populacyjne badania farmakokinetyczne 505 pacjentów leczonych kapecytabiną z powodu raka jelita grubego w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów klinicznych jak: płeć, obecność przerzutów w wątrobie lub ich brak w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg skali Karnofsky'ego oraz stężenie bilirubiny, albuminy i aktywność AspAT i AlAT.

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

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:* w oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, nie stwierdzono wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny wpływa na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (35% zwiększenie AUC, gdy klirens kreatyniny obniżony jest o 50% wartości należnej) i na FBAL (114% zwiększenie AUC, gdy klirens kreatyniny obniżony jest o 50% wartości należnej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

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

*Czynniki etniczne:* po podaniu doustnym kapecytabiny w dawce 825 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni, Japończycy (n=18) mieli około 36% mniejsze C<sub>max</sub> i 24% mniejsze AUC dla kapecytabiny niż pacjenci rasy kaukaskiej (n=22). Japończycy mieli również około 25% mniejsze C<sub>max</sub> i o 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 ze strony skóry charakteryzujące się zmianami zwyrodnieniowymi i zanikowymi. Nie stwierdzano objawów toksyczności ze strony wątroby i OUN.

Toksyczne objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego (np. wydłużenie odstępu PR i QT) obserwowano u małp *Cynomolgus* po podaniu dożylnym (100 mg/kg mc.), ale nie po wielokrotnym podawaniu doustnym (1379 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę).

W dwuletnich badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego kapecytabiny.

Podczas standardowych badań wpływu kapecytabiny na płodność, u samic myszy otrzymujących kapecytabinę, obserwowano zaburzenie płodności, które ustępowało jednak po okresie przerwy w stosowaniu kapecytabiny. Ponadto, podczas badań trwających 13 tygodni stwierdzono atrofię i zmiany zanikowe narządów płciowych u samców myszy, które jednak ustępowały po okresie przerwy w stosowaniu kapecytabiny.

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

Nie stwierdzono mutagennego działania kapecytabiny w badaniach *in vitro* bakterii (test Ames) lub komórek ssaków (test mutacji genu chomika chińskiego V79/HPRT). Jednak, podobnie do innych analogów nukleozydowych (np. 5-FU), kapecytabina wykazała działanie klastogenne 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 (E460)

Kroskarmeloza sodowa

Hypromeloza

Magnezu stearynian

*Otoczka tabletki:*



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

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

Blister Aluminium/Aluminium  
3 lata

Blister PVC/PVDC/Aluminium  
27 miesięcy

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

Blister Aluminium/Aluminium  
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Blister PVC/PVDC/Aluminium  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium lub blistry PVC/PVDC/Aluminium pakowane w tekturowe pudełko po 30, 60, lub 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.  
Hvězdova 1716/2  
140 78 Praga 4  
Republika Czeska

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

Pozwolenie nr

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

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