

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин (*capecitabine*).

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин (*capecitabine*).

Помощно вещество с известно действие

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 15,6 mg лактоза.

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 52,0 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

Филмираните таблетки са продълговати, двойно изпъкнали, светлооранжеви, 11,5 mm x 5,4 mm, с надпис "C" от едната страна на таблетката и "150" от другата.

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

Филмираните таблетки са продълговати, двойно изпъкнали, светлооранжеви, 16,0 mm x 8,5 mm, с надпис "C" от едната страна на таблетката и "500" от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Capecitabine Teva е показан:

- за адювантно лечение на пациенти след операция на рак на дебелото черво (стадий C по Duke) (вж. точка 5.1).
- за лечение на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).
- за първа линия на лечение при авансирал стомашен карцином в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1).
- в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия.  
Предшестващата терапия би трябвало да включва антрациклин.
- като монотерапия за лечение на пациенти с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на химиотерапия, съдържаща таксани и антрациклин или при които не е показано продължаване на терапия с антрациклин.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Capecitabine Teva трябва да се предписва само от квалифицирани лекари с опит в приложението на антинеопластични лекарствени продукти. При всички пациенти се препоръчва внимателно проследяване по време на първия цикъл от лечението.

Лечението трябва да бъде прекратено при прогресия на заболяването или ако се наблюдава непоносима токсичност. Изчисления на стандартна и намалена доза според телесната повърхност при начални дози капецитабин от 1 250 mg/m<sup>2</sup> и 1 000 mg/m<sup>2</sup> са представени съответно в таблици 1 и 2.

### Дозировка

Препоръчвана дозировка (вж. точка 5.1):

### Монотерапия

#### *Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на млечната жлеза*

При монотерапия препоръчваната начална доза за капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза е 1 250 mg/m<sup>2</sup>, прилагана два пъти дневно (сутрин и вечер, еквивалентни на 2 500 mg/m<sup>2</sup> обща дневна доза) в продължение на 14 дни, с последващ 7-дневен период на почивка. Адювантното лечение на пациенти със стадий III на рак на дебелото черво се препоръчва да продължи общо 6 месеца.

### Комбинирана терапия

#### *Рак на дебелото черво, колоректален карцином и рак на стомаха*

При комбинирано лечение, препоръчваната начална доза капецитабин трябва да бъде намалена до 800-1 000 mg/m<sup>2</sup> когато се прилага два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7-дневен период на почивка или 625 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, ако се прилага непрекъснато (вж. точка 5.1). При комбинация с иринотекан, препоръчителната начална доза е 800- mg/m<sup>2</sup>, приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7-дневен период на почивка, в комбинация с иринотекан 200 mg/m<sup>2</sup> на дневноден 1-ви. Включването на бевацизумаб в комбинираната схема не води до промяна на началната доза на капецитабин. Преди приложение на цисплатина на пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатина, трябва да се започне премедикация за подържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане, съгласно кратката характеристика на цисплатина. При пациенти, които са на лечение с комбинация от капецитабин и оксалиплатин се препоръчва премедикация с антиеметици съобразно кратката характеристика на оксалиплатин. Адювантното лечение на пациенти с рак на дебелото черво в стадий III се препоръчва да продължи 6 месеца.

#### *Рак на млечната жлеза*

В комбинация с доцетаксел, препоръчваната начална доза на капецитабин в лечението на метастазирал рак на млечната жлеза е 1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни, с последващ 7-дневен период на почивка комбиниран с доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици. Преди приложението на доцетаксел на пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид като дексаметазон, съобразно кратката характеристика на доцетаксел.

### Изчисляване на дозата на Capecitabine Teva

Таблица 1 Изчисляване на стандартна и намалена доза съобразно телесната повърхност за начална доза капецитабин от 1 250 mg/m<sup>2</sup>

|                                            | Ниво на доза от 1 250 mg/m <sup>2</sup> (два пъти дневно) |                                                                                                                     |        |                                                     |                                                     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                            | Пълна доза<br><br>1 250 mg/m <sup>2</sup>                 | Брой таблетки от<br>150 mg и/или таблетки<br>от 500 mg на прием (за<br>всяко приложение се<br>дават сутрин и вечер) |        | Намалена доза<br>(75%)<br><br>950 mg/m <sup>2</sup> | Намалена доза<br>(50%)<br><br>625 mg/m <sup>2</sup> |
| Телесна<br>повърхност<br>(m <sup>2</sup> ) | Доза на прием<br>(mg)                                     | 150 mg                                                                                                              | 500 mg | Доза на прием<br>(mg)                               | Доза на прием<br>(mg)                               |
| ≤1,26                                      | 1 500                                                     | -                                                                                                                   | 3      | 1 150                                               | 800                                                 |
| 1,27-1,38                                  | 1 650                                                     | 1                                                                                                                   | 3      | 1 300                                               | 800                                                 |
| 1,39-1,52                                  | 1 800                                                     | 2                                                                                                                   | 3      | 1 450                                               | 950                                                 |
| 1,53-1,66                                  | 2 000                                                     | -                                                                                                                   | 4      | 1 500                                               | 1 000                                               |
| 1,67-1,78                                  | 2 150                                                     | 1                                                                                                                   | 4      | 1 650                                               | 1 000                                               |
| 1,79-1,92                                  | 2 300                                                     | 2                                                                                                                   | 4      | 1 800                                               | 1 150                                               |
| 1,93-2,06                                  | 2 500                                                     | -                                                                                                                   | 5      | 1 950                                               | 1 300                                               |
| 2,07-2,18                                  | 2 650                                                     | 1                                                                                                                   | 5      | 2 000                                               | 1 300                                               |
| ≥2,19                                      | 2 800                                                     | 2                                                                                                                   | 5      | 2 150                                               | 1 450                                               |

Таблица 2 Изчисляване на стандартната и намалена доза според телесната повърхност при начална доза капецитабин от 1 000 mg/m<sup>2</sup>

|                                            | Ниво на доза от 1 000 mg/m <sup>2</sup> (два пъти дневно) |                                                                                                                                     |        |                                                     |                                                     |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                            | Пълна доза<br><br>1 000 mg/m <sup>2</sup>                 | Брой на таблетките<br>от 150 mg и/или на<br>таблетките от<br>500 mg на прием (за<br>всяко приложение<br>се дават сутрин и<br>вечер) |        | Намалена доза<br>(75%)<br><br>750 mg/m <sup>2</sup> | Намалена доза<br>(50%)<br><br>500 mg/m <sup>2</sup> |
| Телесна<br>повърхност<br>(m <sup>2</sup> ) | Доза на прием<br>(mg)                                     | 150 mg                                                                                                                              | 500 mg | Доза на прием<br>(mg)                               | Доза на прием<br>(mg)                               |
| ≤1,26                                      | 1 150                                                     | 1                                                                                                                                   | 2      | 800                                                 | 600                                                 |
| 1,27-1,38                                  | 1 300                                                     | 2                                                                                                                                   | 2      | 1 000                                               | 600                                                 |
| 1,39-1,52                                  | 1 450                                                     | 3                                                                                                                                   | 2      | 1 100                                               | 750                                                 |
| 1,53-1,66                                  | 1 600                                                     | 4                                                                                                                                   | 2      | 1 200                                               | 800                                                 |
| 1,67-1,78                                  | 1 750                                                     | 5                                                                                                                                   | 2      | 1 300                                               | 800                                                 |
| 1,79-1,92                                  | 1 800                                                     | 2                                                                                                                                   | 3      | 1 400                                               | 900                                                 |
| 1,93-2,06                                  | 2 000                                                     | -                                                                                                                                   | 4      | 1 500                                               | 1 000                                               |
| 2,07-2,18                                  | 2 150                                                     | 1                                                                                                                                   | 4      | 1 600                                               | 1 050                                               |
| ≥2,19                                      | 2 300                                                     | 2                                                                                                                                   | 4      | 1 750                                               | 1 100                                               |

### Адаптиране на дозировката по време на лечението

#### Общи положения

Токсичните прояви, които се дължат на приложението на капецитабин може да се контролират със симптоматично лечение и/или промяна на дозата (спиране на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да бъде повишавана отново по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да станат

сериозни или животозастрашаващи, напр. алоpecia, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза, без да се намалява или прекъсва. Пациентите, които приемат капецитабин трябва да бъдат информирани за необходимостта да прекъснат лечението незабавно, ако се появят умерени или тежки прояви на токсичност. Дозите на капецитабин, които са били пропуснати поради токсични прояви, не се заместват. При токсичност се препоръчват следните изменения на дозата:

Таблица 3 Схема на намаление на дозата на капецитабин (3-седмичен цикъл или непрекъснато лечение)

| Степени на токсичност* | Промени на дозата по време на цикъла на лечение                                                                                                             | Промени на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза) |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| • <i>Степен 1</i>      | Поддържа се дозата                                                                                                                                          | Поддържа се дозата                                              |
| • <i>Степен 2</i>      |                                                                                                                                                             |                                                                 |
| -1-ва проява           | Прекратява се до възстановяване на степен 0-1                                                                                                               | 100%                                                            |
| -2-ра проява           |                                                                                                                                                             | 75%                                                             |
| -3-та проява           |                                                                                                                                                             | 50%                                                             |
| -4-та проява           | Прекратява се лечението изобщо                                                                                                                              | Неприложимо                                                     |
| • <i>Степен 3</i>      |                                                                                                                                                             |                                                                 |
| -1-ва проява           | Прекратява се до възстановяване до степен 0-1                                                                                                               | 75%                                                             |
| -2-ра проява           |                                                                                                                                                             | 50%                                                             |
| -3-та проява           | Трайно прекратяване на лечението                                                                                                                            | Неприложимо                                                     |
| -4-та проява           |                                                                                                                                                             |                                                                 |
| • <i>Степен 4</i>      |                                                                                                                                                             |                                                                 |
| -1-ва проява           | Трайно прекратяване на лечението <i>или</i> ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване до степен 0-1 | 50%                                                             |
| -2ра проява            | Трайно прекратяване на лечението                                                                                                                            | Неприложимо                                                     |

\*Според Общите критерии за токсичност (версия 1) на Групата за клинични проучвания към Националния онкологичен институт на Канада (NCIC CTG) или Общите критерии за терминология на нежелани събития (CTCAE) на Програмата за оценка на онкологична терапия, Националния онкологичен институт на САЩ, версия 4.0. За синдрома “ръка-крак” и хипербилирубинемия вж. точка 4.4.

#### Хематология

Пациенти с изходен брой неутрофили  $<1,5 \times 10^9/l$  и/или тромбоцити от  $<100 \times 10^9/l$  не трябва да бъдат лекувани с капецитабин. Ако по време на терапевтичен цикъл непланирани лабораторни изследвания покажат, че броят на неутрофилите намалява под  $1,0 \times 10^9/l$  или че броят на тромбоцитите намалява под  $75 \times 10^9/l$ , лечението с капецитабин трябва да бъде прекъснато.

*Изменение на дозата, поради токсичност когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти:*

Изменение на дозата, поради токсичност когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да бъде направено съобразно Таблица 3 по-горе за капецитабин и съобразно съответните кратки характеристики на продукта за другите лекарствени продукти.

В началото на един терапевтичен цикъл, ако отлагането на лечението е показано за капецитабин или за другия лекарствен продукт(и), трябва да се отложи приложението на всички видове

терапия, докато пациентът отговори на изискванията за приложение на всички лекарствени продукти.

При поява на токсичност по време на терапевтичен цикъл, за която лекуващия лекар счита че не е свързана с капецитабин, приложението на капецитабин трябва да бъде продължено, а дозата на другия продукт трябва да се адаптира в зависимост от информацията за предписването му.

Ако приложението на другият (ите) лекарствен(и) продукт(и) трябва да бъде трайно прекратено, лечението с капецитабин може да се възстанови когато са изпълнени изискванията за подновяване на капецитабин.

Тази препоръка е приложима за всички показания и всички специални популации пациенти.

*Изменение на дозата, поради токсичност когато капецитабин се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти:*

Изменение на дозата, поради токсичност когато капецитабин се прилага непрекъснато в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се направи съобразно Таблица 3 по-горе за капецитабин и в съответствие с кратките характеристики на продуктите за останалите лекарствени продукти.

*Адаптиране на дозировката за специални популации:*

*Чернодробно увреждане*

При пациенти с чернодробно увреждане, данните за безопасност и ефикасност не са достатъчни за даване на препоръки за адаптиране на дозата. Липсва информация за чернодробно увреждане, дължащо се на чернодробна цироза или хепатит.

*Бъбречно увреждане*

Капецитабин е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min [Cockcroft and Gault] в началото). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min като изходен показател) е повишена в сравнение с общата популация. При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност, преди лечението се препоръчва понижаване на дозата до 75% от изходната доза от 1 250 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти с умерено бъбречно увреждане, като изходна стойност не се изисква намаляване на дозата за начална доза от 1 000 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 51-80 ml/min в началото) не се налага адаптиране на началната доза. Ако пациентите получат нежелани реакции от степени 2, 3 или 4 по време на лечението е необходимо внимателно мониториране и незабавно спиране на лечението и последващо адаптиране на дозата, както е описано в таблица 3 по-горе. Ако изчисленият креатининов клирънс намалее по време на лечението до стойности под 30 ml/min, приложението на Сареситабине Teva трябва да бъде прекратено. Тези препоръки за адаптиране на дозите при бъбречно увреждане са приложими както за монотерапия, така и при комбинираната му употреба (вижте също и точка "Пациенти в старческа възраст" по-долу).

*Пациенти в старческа възраст*

При монотерапия с капецитабин не се налага адаптиране на началната доза. Все пак, свързаните с лечението нежелани реакции от степени 3 или 4 са били по-чести при пациенти ≥60-годишна възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Когато капецитабин е използван в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст (≥65 години) се получили повече нежелани реакции от степен 3 и 4, включително такива, водещи до спиране на лечението в сравнение с по-млади пациенти. Препоръчва се внимателно мониториране на пациентите ≥60 години.

- *В комбинация с доцетаксел:* при пациенти на и над 60 години е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 (вж. точка 5.1). За пациенти на възраст на и над 60 години се препоръчва намаляване на началната доза капецитабин до 75%- (950 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно). Ако не се наблюдава токсичност при пациенти на възраст ≥ 60 години, лекувани с намалена начална доза на

капецитабин в комбинация с доцетаксел, дозата на капецитабин може внимателно да се увеличи до 1250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно.

#### Педиатрична популация

Няма съответно приложение на капецитабин в педиатричната популация за показанието рак на дебелото черво, колоректален рак, стомашен рак и рак на гърдата.

#### Начин на приложение

Saracitabine Teva таблетки трябва да се поглъщат цели с вода 30 минути след хранене.

Saracitabine Teva таблетки не трябва да се разтрошават или чупят.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или флуороурацил,
- Анамнеза за тежки и неочаквани реакции на терапията с флуоропиримидин,
- Известен пълен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (вж. точка 4.4),
- По време на бременност и кърмене,
- При пациенти с тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения,
- При пациенти с тежко чернодробно увреждане,
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min),
- Скорошно или съпътстващо лечение с бривудин (вж. точка 4.4 и 4.5 за взаимодействия лекарство-лекарство,
- Ако има противопоказание за някой от лекарствените продукти в комбинираната схема на лечение, този лекарствен продукт не трябва да се използва.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Дозолимитираща токсичност

Проявите на дозолимитираща токсичност включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдром "ръка-крак" (кожна реакция на ръката и стъпалото, палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не изискват трайно спиране на терапията, въпреки че може да се наложи спиране на дозата или намаляването ѝ.

#### Диария

Пациентите с тежка диария трябва да бъдат внимателно мониторираны и да се провежда водно-електролитна субституираща терапия при обезводняване. Може да се използва стандартно антидиарийно лечение (напр. лоперамид). Диария степен 2 според NCIC CTC се определя като учестена дефекация до 4-6 изхождания на ден или нощни дефекации, а степен 3 като учестена дефекация 7 до 9 пъти дневно или инконтиненция и малабсорбция. Степен 4 диария е учестена дефекация повече от 10 пъти дневно или тежка кръвава диария или необходимост от парентерално лечение. При необходимост дозата трябва да се редуцира (вж. точка 4.2).

#### Дехидратация

Дехидратацията трябва да се предотврати или да се коригира в началото. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане или диария може бързо да се дехидратират. Дехидратацията може да доведе до остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с вече нарушена бъбречна функция, или когато капецитабин се прилага едновременно с известни нефротоксични лекарствени продукти. Острата бъбречна недостатъчност в резултат на дехидратация може да бъде потенциално летална. При поява на дехидратация степен 2 (или по-висока), лечението с капецитабин трябва да бъде незабавно прекратено и да се коригира дехидратацията. Лечението не трябва да бъде възстановявано, докато пациентът не се рехидратира и не се коригират или контролират всички отключващи причини. При необходимост трябва да се коригира прилаганата доза в зависимост от отключващото нежелано събитие (вж. точка 4.2).

### Синдром “ръка-крак”

Синдром “ръка-крак”, известен също и като кожна реакция “ръка-крак” или палмарно-плантарна еритродисестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия. Синдромът “ръка-крак” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дисестезия/парестезия, чувство за парене, неболезнено подуване или еритема на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които не нарушават нормалната дейност на пациента.

При степен 2 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава болезнена еритема и подуване на ръцете и/или краката и/или дискомфорт, които нарушават ежедневната активност на пациента.

При степен 3 на синдрома “ръка-крак” се наблюдава влажна десквамация, улцерация, образуване на мехури и силна болка в ръцете и/или краката и/или изразен дискомфорт, които не позволяват на пациента да работи или да осъществява ежедневната си активност. Персистиращ или тежък синдром “ръка-крак” (степен 2 и по-висока) може евентуално да доведе до загуба на пръстовите отпечатащи, което би могло да повлияе на идентифицирането на пациента. Ако се появи синдром “ръка-крак” от степен 2 или 3, трябва да се прекъсне приложението на капецитабин, докато събитието не изчезне или не намалее интензитетът му до степен 1. След степен 3 на синдрома “ръка-крак” трябва да се намалят следващите дози на капецитабин. Когато капецитабин и цисплатина се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин В6 (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефикасността на цисплатина. Има известни доказателства, че декспантенол е ефективен за профилактика на синдрома „ръка-крак” при пациенти, лекувани с капецитабин.

### Кардиотоксичност

Кардиотоксичността се свързва с флуоропиримидиновата терапия като включва миокарден инфаркт, ангина, нарушения на сърдечния ритъм, кардиогенен шок, внезапна смърт и електрокардиографски промени (включително много редки случаи на удължаване на QT интервала). Тези нежелани реакции може да са по-чести при пациенти с анамнеза за исхемична болест на сърцето в миналото. При пациенти, получаващи капецитабин се съобщава за сърдечни аритмии (включително камерно мъждене, *torsade de pointes* и брадикардия), ангина пекторис, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и кардиомиопатия. Необходима е голяма предпазливост при пациенти с анамнеза за изразено сърдечно заболяване, аритмии и ангина пекторис (вж. точка 4.8).

### Хипо- или хиперкалциемия

При лечение с капецитабин е имало съобщения за хипо- или хиперкалциемия. Необходима е предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

### Заболяване на централната или периферна нервна система

Необходима е предпазливост при пациенти със заболяване на централната или периферна нервна система, напр. мозъчни метастази или невропатия (вж. точка 4.8).

### Захарен диабет или електролитни нарушения

Необходима е предпазливост при пациенти със захарен диабет или електролитни нарушения, тъй като те може да се влошат по време на лечение с капецитабин.

### Антикоагуланти, кумаринови производни

При едно изследване за взаимодействия с прилагане на еднократни дози варфарин е наблюдавано значително повишение на средната AUC (+57%) на S-варфарин. Тези резултати предполагат взаимодействие, вероятно дължащо се на инхибиране на изоензимната система цитохром P450 2C9 от капецитабин. При пациенти, получаващи едновременно капецитабин и лечение с перорален антикоагулант, производно на кумарина, трябва да се проследява стриктно отговорът на антикоагуланта (INR или протромбиновото време) и дозата на антикоагуланта да се коригира съответно (вж. точка 4.5).

### Бривудин

Бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с капецитабин. Съобщени са случаи с летален изход след такова лекарствено взаимодействие. Трябва да има най-малко 4-седмичен период на

изчакване между края на лечение с бривудин и началото на лечение с капецитабин. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.5). При случайно приложение на бривудин при пациенти, които се лекуват с капецитабин, трябва да се вземат ефективни мерки за намаляване токсичността на капецитабин. Препоръчва се незабавна хоспитализация. Трябва да се предприемат всички мерки за предотвратяване на системни инфекции и дехидратация.

#### Чернодробно увреждане

Поради липса на данни относно безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на капецитабин трябва внимателно да се проследява при пациенти с леко до умерено тежко нарушение на чернодробната функция, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приема на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина  $>3,0 \times \text{ULN}$  или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансфери (ALT, AST)  $>2,5 \times \text{ULN}$ . Монотерапията с капецитабин може да се възобнови когато стойностите на билирубин се намалят до  $\leq 3,0 \times \text{ULN}$  или на чернодробните аминотрансфери се намалят до  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ .

#### Бъбречно увреждане

Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 се увеличава при пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-50 ml/min) в сравнение с общата популация (вж. точки 4.2 и 4.3).

#### Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)

Активността на DPD е скоростоопределяща за катаболизма на 5-флуороурацил (вж. точка 5.2). Поради това пациентите с дефицит на DPD са с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидините, включително, например, стоматит, диария, възпаление на лигавиците, неутропения и невротоксичност.

Токсичността, свързана с дефицит на DPD, обикновено възниква по време на първия цикъл на лечение или след повишаване на дозата.

#### Пълен дефицит на DPD

Пълният дефицит на DPD се среща рядко (при 0,01-0,5% от популацията на бялата раса). Пациентите с пълен дефицит на DPD са с висок риск от животозастрашаваща или летална токсичност и не трябва да се лекуват с Capecitabine Teva (вж. точка 4.3).

#### Частичен дефицит на DPD

Изчислено е, че частичният дефицит на DPD засяга 3-9% от популацията на бялата раса. Пациентите с частичен дефицит на DPD са с повишен риск от тежка и потенциално животозастрашаваща токсичност. Трябва да се има предвид използването на намалена начална доза за ограничаване на тази токсичност. Дефицитът на DPD трябва да се разглежда като показател, който трябва да се има предвид във връзка с други рутинни мерки при намаляване на дозата. Първоначалното намаляване на дозата може да повлияе на ефикасността на лечението. При липса на сериозна токсичност следващите дози може да се повишат при внимателно наблюдение.

#### Изследване за дефицит на DPD

Препоръчва се изследване на фенотипа и/или генотипа преди започване на лечение с Capecitabine Teva, въпреки несигурността по отношение на оптималните методологии на изследване преди лечението. Трябва да се вземат предвид приложимите клинични ръководства.

#### Генотипно охарактеризиране на дефицита на DPD

При изследване преди лечението за откриване на редки мутации на гена DPYD може да се установят пациенти с дефицит на DPD.

Четири варианта на DPYD с.1905+1G>A [известен също като DPYD\*2A], с.1679T>G [DPYD\*13], с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3 може да са причина за пълна липса или намаление на ензимната активност на DPD. Други редки варианти може също да са свързани с повишен риск от тежка или животозастрашаваща токсичност.

Известно е, че някои хомозиготни и съставни хетерозиготни мутации в локуса на гена DPYD (напр. комбинации на четирите варианта с най-малко един алел на с.1905+1G>A или с.1679T>G) предизвикват пълна или почти пълна липса на ензимна активност на DPD.

Пациентите с определени хетерозиготни варианти на DPYD (включително варианти с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) имат повишен риск от поява на тежка токсичност, при лечение с флуоропиримидини.

Честотата на наличие на хетерозиготен генотип с.1905+1G>A в гена DPYD при пациенти от бялата раса е около 1%, 1,1% за с.2846A>T, 2,6-6,3% за вариантите с.1236G>A/НарВ3 и от 0,07 до 0,1% за с.1679T>G.

Данните за честотата на четирите варианта на DPYD в други популации, различни от бялата раса, са ограничени. Понастоящем се счита, че четирите варианта на DPYD (с.1905+1G>A, с.1679T>G, с.2846A>T и с.1236G>A/НарВ3) практически отсъстват в популации от африкански (афро-американски) или азиатски произход.

#### Фенотипно охарактеризиране на дефицита на DPD

За фенотипно охарактеризиране на дефицита на DPD се препоръчва преди лечението да се измерят нивата на ендогенния субстрат на DPD урацил (U) в плазмата.

Повишените концентрации на урацил преди лечението са свързани с повишен риск от токсичност. Въпреки наличието на известна несигурност по отношение на праговите стойности на урацил, определящи пълен и частичен дефицит на DPD, ниво на урацил в кръвта  $\geq 16$  ng/ml и  $< 150$  ng/ml трябва да се счита показателно за частичен дефицит на DPD, което е свързано с повишен риск от токсичност, свързана с флуоропиримидини. Ниво на урацил в кръвта  $\geq 150$  ng/ml трябва да се счита показателно за пълен дефицит на DPD и е свързано с риск от животозастрашаваща или летална токсичност, свързана с флуоропиримидини.

#### Очни усложнения

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за очни нарушения като кератит и нарушения на роговицата, особено ако имат предишна анамнеза за очни нарушения. Очните нарушения трябва да се лекуват по подходящия начин.

#### Тежки кожни реакции

Capecitabine Teva може да предизвика тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Приложението на Capecitabine Teva трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които получат тежка кожна реакция, вероятно причинена от време на лечението с Capecitabine Teva.

Capecitabine Teva таблетки не трябва да се разтрошават или чупят. В случай на експозиция от страна на пациента или лицето, което се грижи за него, на разтрошени или счупени Capecitabine Teva таблетки, могат да възникнат нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.8).

#### Помощни вещества

##### Лактоза

Capecitabine Teva съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### Взаимодействия с други лекарствени продукти:

#### Бривудин

Описано е клинично значимо взаимодействие между бривудин и флуоропиримидини (напр. капецитабин, 5-флуороурацил, тегафур), което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от бривудин. Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално летално. Поради това бривудин не трябва да се прилага съпътстващо с капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.4). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечение с бривудин и началото на лечение с капецитабин. Лечение с бривудин може да се започне 24 часа след последната доза капецитабин.

#### Субстрати на цитохром P-450 2C9

Освен с варфарин, не са провеждани официални проучвания за взаимодействията „лекарство-лекарство“ между капецитабин и други субстрати на CYP 2C9. Трябва да се внимава, когато капецитабин се прилага едновременно със субстрати на 2C9 (напр. фенитоин). Вижте също взаимодействие с антикоагуланти, производни на кумарина по-долу и точка 4.4.

#### Антикоагуланти производни на кумарина

Изменения в показателите за кръвосъсирване и/или кръвене се съобщават при пациенти, приемащи капецитабин едновременно с антикоагуланти производни на кумарина като варфарин и фенпрокумон. Тези реакции са настъпвали през първите няколко дни до няколко месеца от началото на терапията с капецитабин, а в няколко случая през първия месец след спиране приема на капецитабин. В едно клинично проучване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин, лечението с капецитабин е повишило AUC на S-варфарин с 57%, като стойностите на INR са се увеличили с 91%. Тъй като метаболизма на R-варфарин не е бил засегнат, тези резултати показват, че капецитабин оказва низходяща регулация върху изоензим 2C9, но няма ефект върху изоензими 1A2 и 3A4. Пациентите, които приемат антикоагуланти производни на кумарина едновременно с капецитабин, трябва да се наблюдават редовно за изменения в показателите за кръвосъсирване (PT или INR) и дозата на антикоагуланта трябва да се коригира съответно.

#### Фенитоин

Има съобщения за единични случаи на повишени плазмени концентрации на фенитоин, водещи до симптоми на интоксикация при едновременно прилагане на капецитабин с фенитоин. Пациенти, приемащи фенитоин едновременно с капецитабин трябва да бъдат проследявани редовно за повишени плазмени концентрации на фенитоин.

#### Фолинова киселина/фолиева киселина

Изследване върху комбинирано приложение на капецитабин с фолинова киселина е показало, че фолиновата киселина няма изразен ефект върху фармакокинетиката на капецитабин и неговите метаболити. Фолиновата киселина обаче има ефект върху фармакодинамиката на капецитабин и токсичността му може да се засили от фолиновата киселина: максималната поносима доза (MTD) на капецитабин приложена самостоятелно интермитентно е 3 000 mg/m<sup>2</sup> на ден и само 2 000 mg/m<sup>2</sup> на ден при комбиниране на капецитабин с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно). Може да се наблюдава засилена токсичност при преминаване от 5-FU/LV към схема с капецитабин. Това може да е от значение също при добавяне на фолиева киселина за дефицит на фолиева киселина поради сходство между фолиновата киселина и фолиевата киселина.

#### Антиациди

Изследван е ефектът на антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид върху фармакокинетиката на капецитабин. Установено е слабо увеличение на плазмените концентрации на капецитабин и на един метаболит (5'-DFCR); не е установен ефект върху трите главни метаболита (5'-DFUR, 5-FU и FBAL).

#### Алопуринол

Наблюдавани са взаимодействия между алопуринол и 5-FU, с възможно намаление на ефикасността на 5-FU. Едновременното приложение на алопуринол и капецитабин трябва да се избягва.

#### Интерферон алфа

Максималната поносима доза (MTD) на капецитабин е 2 000 mg/m<sup>2</sup> на ден, когато се комбинира с интерферон алфа-2a (3 MIU/m<sup>2</sup> дневно) в сравнение с 3 000 mg/m<sup>2</sup> на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

#### Лъчелечение

MTD на капецитабин приложен самостоятелно по интермитентна схема е 3 000 mg/m<sup>2</sup> на ден, докато при комбиниране с лъчелечение при рак на дебелото черво MTD на капецитабин е 2 000 mg/m<sup>2</sup> на ден, като се използва или непрекъснатата схема или облъчване всеки ден от понеделник до петък при 6-седмичен курс на лъчелечение.

#### Оксалиплатина

Не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията на капецитабин или неговите метаболити, свободна платина или обща платина когато капецитабин е прилаган в комбинация с оксалиплатина или в комбинация с оксалиплатина и бевацизумаб.

#### Бевацизумаб

Не е наблюдаван клинически значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетичните показатели на капецитабин или неговите метаболити при наличие на оксалиплатина.

#### Взаимодействие с храна

При всички клинични проучвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега данни за безопасността и ефикасността се основават на приложение с храна, се препоръчва капецитабин да се приема с храна. Приложението с храна намалява скоростта на резорбция на капецитабин (вж. точка 5.2).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато провеждат лечение с капецитабин. Ако пациентката забременее, докато приема капецитабин, потенциалният риск за фетуса трябва да ѝ бъде разяснен. По време на лечението и в продължение на 6 месеца след приема на последната доза капецитабин трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

Въз основа на находките за генетична токсичност, пациенти мъже с партньорки с репродуктивен потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и в продължение на 3 месеца след приема на последната доза капецитабин.

#### Бременност

Няма клинични проучвания на капецитабин при бременни жени; може обаче да се предположи, че е възможно капецитабин да увреди фетуса, ако се приложи при бременни. В проучвания на репродуктивната токсичност при животни, приложението на капецитабин е причинило ембрионална смъртност и тератогенност. Тези данни са очаквани ефекти на флуоропиримидиновите производни. Капецитабин е противопоказан по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали капецитабин се екскретира в кърмата при човека. Не са провеждани проучвания за оценка на въздействието на капецитабин върху образуването на кърма или наличието му в нея при хора. При кърмещи мишки са установени значителни количества капецитабин и негови метаболити в млякото.

Тъй като потенциалът за увреждане на кърмачето е неизвестен, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с капецитабин и в продължение на 2 седмици след приема на последната доза.

#### Фертилитет

Няма достатъчно данни за ефекта на капецитабин върху фертилитета. Основните проучвания на капецитабин включват жени с детероден потенциал и мъже, само ако са се съгласили да използват ефективен метод срещу забременяване, както за продължителността на проучването, така и за оправдан последващ период след това.

При проучванията с животни ефектите върху фертилитета са били наблюдавани (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Капецитабин повлиява в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Капецитабин може да предизвика съмаяност, отпадналост и гадене.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3 000 пациенти лекувани с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия за множество показания. Профилите на безопасност на капецитабин като монотерапия при популации с метастазирал рак на млечната жлеза, метастазирал колоректален карцином и като адювантна терапия при карцином на дебелото черво са сравними. Вижте точка 5.1 за подробности от основните проучвания, включително дизайна на проучванията и основните резултати по отношение на ефикасността.

Най-често съобщаваните и/или клинично значими, свързани с лечението нежелани реакции (НЛР) са били стомашно-чревни нарушения (предимно диария, гадене, повръщане, коремна болка, стоматит), синдром ръка-крак (палмарно-плантарна еритродизестезия), умора, астения, анорексия, кардиотоксичност, влошаване на бъбречната дисфункция при пациенти с предшестваща компрометирана бъбречна функция и тромбоза/емболизъм.

#### Табличен списък на нежелани реакции

НЛР, за които изследователят счита, че са възможно, вероятно или далечно свързани с прилагането на капецитабин са изброени в таблица 4 за капецитабин като монотерапия и в таблица 5 за капецитабин прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания. Следните названия са използвани за степенуване на НЛР по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ) и много редки ( $< 1/10\,000$ ). При всяко групиране в зависимост от честотата, НЛР се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

#### Монотерапия с капецитабин

В таблица 4 са изброени НЛР свързани с употребата на капецитабин като монотерапия, които се основават на сборен анализ на данните за безопасност от три големи проучвания, включващи над 1 900 пациенти (проучвания M66001, SO14695 и SO14796). НЛР са включени в съответната група по честота в зависимост от общата честота от сборния анализ.

Таблица 4 Обобщение на свързаните НЛР докладвани при пациенти лекувани с монотерапия с капецитабин

| <b>Телесна система</b>                                            | <b>Много чести</b><br><br><i>Всички степени</i> | <b>Чести</b><br><br><i>Всички степени</i>                                   | <b>Нечести</b><br><br><i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i>                                                               | <b>Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инфестации</i>                                      | -                                               | Херпес-вирусни инфекции, Назофарингит, Инфекции на долните дихателни пътища | Сепсис, инфекции на пикочните пътища, Целулит, Тонзилит, Фарингит, Орална кандидоза, Грип, Гастроентерит, Гъбична инфекция, Инфекция, Зъбен абсцес                                   |                                                 |
| <i>Неоплазми, доброкачествени и, злокачествени и неопределени</i> | -                                               | -                                                                           | Липома                                                                                                                                                                               |                                                 |
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>                     | -                                               | Неутропения, Анемия                                                         | Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Удължено международно нормализирано съотношение /удължено протромбиново време |                                                 |
| <i>Нарушения на имунната система</i>                              | -                                               | -                                                                           | Свръхчувствителност                                                                                                                                                                  | Ангиоедем (редки)                               |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>                       | Анорексия                                       | Дехидратация, Намаляване на телесното тегло                                 | Диабет, хипокалиемия, Нарушение на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия,                                                                                                       |                                                 |
| <i>Психични нарушения</i>                                         | -                                               | Безсъние<br>Депресия                                                        | Състояние на обърканост, Панически атаки, Депресивно настроение, Понижено либидо                                                                                                     |                                                 |
| <i>Нарушения на нервната система</i>                              | -                                               | Главоболие, Летаргия, Замаяност, Парестезия<br>Дисгезия                     | Афазия, Нарушения на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения на баланса, Сетивни нарушения,                                                                                              | Токсична левкоенцефалопатия (много редки)       |

| <b>Телесна система</b>                                | <b>Много чести</b><br><br><i>Всички степени</i>    | <b>Чести</b><br><br><i>Всички степени</i>                                                                         | <b>Нечести</b><br><br><i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i>                                                                      | <b>Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)</b>                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                       |                                                    |                                                                                                                   | Периферна невропатия                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                  |
| <i>Нарушения на очите</i>                             | -                                                  | Повишена лакримация, Конюнктивит, Възпаление на окото                                                             | Намалена зрителна острота, Диплопия                                                                                                                                                         | Стеноза на слъзния канал (редки), Нарушения на роговицата (редки), Кератит (редки), Точковиден кератит (редки)                   |
| <i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>                 | -                                                  | -                                                                                                                 | Вертиго, Болка в ухото                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |
| <i>Сърдечни нарушения</i>                             | -                                                  | -                                                                                                                 | Нестабилна ангина, Стенокардия, Миокардна исхемия/инфаркт, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия                                                                     | Камерно мъждене (редки), Удължаване на QT интервала (редки), Torsade de pointes (редки), Брадикардия (редки), Вазоспазъм (редки) |
| <i>Съдови нарушения</i>                               | -                                                  | Тромбофлебит                                                                                                      | Дълбока венозна тромбоза<br>Хипертония<br>Петехии<br>Хипотония, Горещи вълни,<br>Студени крайници                                                                                           |                                                                                                                                  |
| <i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i> | -                                                  | Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея                                                                             | Белодробна емболия, Пневмоторакс<br>Хемоптиза,<br>Астма,<br>Диспнея при усилие                                                                                                              |                                                                                                                                  |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i>                      | Диария, Повръщане, Гадене, стоматит, Коремна болка | Стомашно-чревна Хеморагия, Констипация, Болка в горната коремна половина, Диспепсия, Флатуленция, Сухота в устата | Тънкочревна обструкция, Асцит, Ентерит, гастрит, Дисфагия, Болка в долната коремна половина, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв в изпражненията |                                                                                                                                  |

| <b>Телесна система</b>                                                 | <b>Много чести</b><br><br><i>Всички степени</i>   | <b>Чести</b><br><br><i>Всички степени</i>                                                                                                                                 | <b>Нечести</b><br><br><i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен3-4) или определени като такива с клинично значение</i>                                                                       | <b>Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)</b>                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i>                                        | -                                                 | Хипербилирубинемия, Променени чернодробни функционални тестове                                                                                                            | Жълтеница                                                                                                                                                                                    | Чернодробна недостатъчност (редки), Холестатичен хепатит (редки)                                                                                      |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>                          | Синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия** | Обрив, Алопеция, Еритема, Суха кожа, Пруритус, кожна хиперпигментация, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит, Нарушение на пигментацията, Нарушения на ноктите | Мехури, Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на Фоточувствителност, Палмарен еритем Оток на лицето, Пурпура, “Radiation recall” синдром (късни токсични прояви, свързани с облъчването) | Кожен лупус еритематозус (редки), Тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (много редки) (вж. точка 4.4) |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i> | -                                                 | Болка в крайниците<br>Болка в гърба,<br>Артралгия                                                                                                                         | Подуване на ставите,<br>Болка в костите<br>Болка в лицето<br>Мускуло-скелетно схващане, мускулна слабост                                                                                     |                                                                                                                                                       |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>                       | -                                                 | -                                                                                                                                                                         | Хидронефроза, Инконтиненция на урина, Хематурия, Никтурия, Повишение на серумния креатинин                                                                                                   |                                                                                                                                                       |
| <i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>              | -                                                 | -                                                                                                                                                                         | Вагинална хеморагия                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                       |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>                | Отпадналост, астения                              | Пирексия, Периферен оток, Неразположеност, Болка в гърдите,                                                                                                               | Оток, Студени тръпки Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура                                                                                                      |                                                                                                                                                       |

\*\* Въз основа на постмаркетинговия опит, персистиращ или тежък синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия може евентуално да доведе до загуба на пръстовите отпечатыци (вж. точка 4.4)

### Капецитабин в комбинирана терапия

Таблица 5 описва НЛР свързани с употребата на капецитабин в комбинация с различни химиотерапевтични схеми при различни индикации, въз основа на данните за безопасност от повече от 3 000 пациенти. НЛР са групирани според честотата (много чести или чести), според най-високата честота, с която са наблюдавани в което и да е от големите клинични проучвания и са добавени само ако са били наблюдавани **в допълнение** към тези наблюдавани при монотерапия с капецитабин или са били наблюдавани с **по-висока честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. Таблица 4). Нечестите НЛР докладвани за капецитабин в комбинирана терапия съответстват на НЛР докладвани за монотерапия с капецитабин или за монотерапия с лекарствен продукт от комбинацията (по литературни данни и/или съответната Кратка характеристика на продукта).

Някои от НЛР са реакции, които са често наблюдавани с лекарствен продукт от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия с доцетаксел или оксалиплатин, хипертония наблюдавана с бевацизумаб); все пак не може да бъде изключено обостряне при терапия с капецитабин.

Таблица 5 Обобщение на НЛР свързани с терапията докладвани при пациенти лекувани с капецитабин в комбинация, **в допълнение към** тези наблюдавани при монотерапия с капецитабин или наблюдавани с **по-голяма честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин

| Телесна система                        | Много чести<br><i>Всички степени</i>                                                                                       | Чести<br><i>Всички степени</i>                                                                                                                         | Редки/Много редки<br>(Постмаркетингов опит) |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Инфекции и инфестации                  | -                                                                                                                          | Херпес зостер, Инфекции на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекции на горните дихателни пътища, Ринит, Грип, <sup>+</sup> Инфекции, Орален херпес |                                             |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | <sup>+</sup> Неутропения, <sup>+</sup> Левкопения, <sup>+</sup> Анемия, <sup>+</sup> Неутропенична треска, Тромбоцитопения | Миелосупресия, <sup>+</sup> Фебрилна Неутропения                                                                                                       |                                             |
| Нарушения на имунната система          | -                                                                                                                          | Свръхчувствителност                                                                                                                                    |                                             |
| Нарушения на метаболизма и храненето   | Намален апетит                                                                                                             | Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагниемия, Хипокалциемия, Хипергликемия                                                                               |                                             |
| Психични нарушения                     | -                                                                                                                          | Нарушения на съня, тревожност                                                                                                                          |                                             |
| Нарушения на нервната система          | Парестезия и дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дисгезия, Главоболіе                         | Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипестезия                                                                         |                                             |
| Нарушения на очите                     | Повишено слъзоотделяне                                                                                                     | Зрителни нарушения, Сухи очи, Болка в окото,                                                                                                           |                                             |

| Телесна система                                                        | Много чести<br><i>Всички степени</i>                      | Чести<br><i>Всички степени</i>                                                                                                                                                                                                                                                                      | Редки/Много редки<br>(Постмаркетингов опит)                      |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                                        |                                                           | Зрително увреждане, Замъглено зрение                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                  |
| <i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>                                  | -                                                         | Тинитус, Хипоакузис                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                  |
| <i>Сърдечни нарушения</i>                                              | -                                                         | Предсърдно мъждене, Сърдечна исхемия/инфаркт                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                  |
| <i>Съдови нарушения</i>                                                | Оток на долните крайници, Хипертония, *Емболия и тромбоза | Зачервяване, Хипотония, Хипертонична криза, Горещи вълни, Флебит                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                  |
| <i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>                  | Възпалено гърло, Дизестезия на Фаринкса                   | Хълцане, Фаринголарингеална болка, Дисфония                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                  |
| <i>Стомашно-чревни Нарушения</i>                                       | Констипация, Диспепсия,                                   | Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дисфагия, Ректална хеморагия, Болка в долната част на корема, Орална дизестезия, Орална парестезия, Орална хипестезия, Коремна дискомфорт |                                                                  |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i>                                        | -                                                         | Нарушение на чернодробната функция                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                  |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>                          | Алопеция, Нарушения на ноктите                            | Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                  |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i> | Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците                    | Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризм, Мускулна слабост                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                  |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>                       | -                                                         | Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия                                                                                                                                                                                                                               | Остра бъбречна недостатъчност в резултат на дехидратация (редки) |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>                | Пирексия, Слабост, *Летаргия, Температурна непоносимост   | Възпаление на лигавиците, Болка в крайниците, Болка, Втрисане, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, *Фебрилитет, Реакция свързана с инфузията,                                                                                                                                                    |                                                                  |

| Телесна система                                                                  | Много чести<br><i>Всички степени</i> | Чести<br><i>Всички степени</i>                                                                      | Редки/Много редки<br>(Постмаркетингов опит) |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                                  |                                      | Реакция на мястото на инжектирането, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране |                                             |
| <i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i> | -                                    | Контузия                                                                                            |                                             |

<sup>+</sup> За всеки термин, честотата се основава на НЛР от всички степени. За термините отбелязани с “+”, честотата е била определена за НЛР степени 3-4. НЛР са добавени съобразно най-високата честота наблюдавана по време на някои от големите комбинирани клинични проучвания

#### Описание на определени нежелани реакции

##### Синдром “ръка-крак” (вж. точка 4.4)

За дозата капецитабин 1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно от 1-ви до 14-ти ден на всеки 3 седмици, СРК е наблюдаван от всички степени с честота от 53% до 60% по време на клиничните проучвания с капецитабин като монотерапия (обхващащи проучвания като адювантна терапия при рак на дебелото черво, лечение на метастазирал колоректален карцином и лечение на рак на млечната жлеза). Честотата от 63% е наблюдавана в рамото на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици, СРК е наблюдаван от всички степени с честота от 22% до 30% при комбинирана терапия с капецитабин.

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин като монотерапия или капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия, при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и рак на млечната жлеза) е показал, че СРК (всички степени) възниква при 2 066 (43%) пациенти след медианно време от 239 дни [95% CI 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани проучвания следните ковариати са били статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на СРК: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), намаляване на кумулативната доза на капецитабин (0,1\*kg), увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици, увеличаване на продължителността на лечението по време на проучването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години), женски пол и добър статус по ECOG на изходно ниво (0 спрямо ≥1).

##### Диария (вж. точка 4.4)

Капецитабин може да индуцира диария, която е наблюдавана при до 50% от пациентите.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че в всички комбинирани проучвания следните ковариати са били статистически значимо свързани с повишен риск от развитие на диария: увеличаване на началната доза на капецитабин (грам), увеличаване на продължителността на лечението по време на проучването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години) и женски пол. Следните ковариати са били статистически значимо свързани с намален риск от развитие на диария: увеличаване на кумулативната доза на капецитабин (0,1\*kg) и увеличение на относителния интензитет на дозата през първите шест седмици.

##### Кардиотоксичност (вж. точка 4.4)

Освен НЛР описани в таблици 4 и 5, следните НЛР с честота под 0,1% са били свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични проучвания, включващи 949 пациенти (2 проучвания фаза III и 5 клинични проучвания фаза II при метастазирал колоректален карцином и метастазирал рак на млечната жлеза): кардиомиопатия, сърдечна недостатъчност, внезапна смърт и камерни екстрасистоли.

#### Енцефалопатия

Освен НЛР описани в таблици 4 и 5, основаващи се на гореспоменатия сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични проучвания, енцефалопатия също е била свързана с употребата на капецитабин като монотерапия с честота под 0,1%.

#### *Експозиция на разтрошени или счупени таблетки капецитабин*

Следните нежелани лекарствени реакции се съобщават при експозиция на разтрошени или счупени таблетки капецитабин: дразнене на очите, подуване на очите, кожен обрив, главоболие, парестезия, диария, гадене, дразнене на стомаха и повръщане.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2)*

Анализът на данните за безопасност при пациенти  $\geq 60$ -годишна възраст на лечение с капецитабин като монотерапия и анализът при пациенти лекувани с комбинирана терапия капецитабин плюс доцетаксел, е показал повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациенти  $< 60$ -годишна възраст. При пациенти  $\geq 60$  години на лечение с капецитабин плюс доцетаксел са наблюдавани също и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани реакции в сравнение с пациенти  $< 60$  години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания увеличаването на възрастта (с увеличения от 10 години) е било статистически значимо свързано с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

##### *Пол*

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти на лечение с капецитабин са показали, че във всички комбинирани проучвания женският пол е бил статистически значимо свързан с повишен риск от развитие на СРК и диария и с намален риск от развитие на неутропения.

##### *Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2)*

Анализът на данните за безопасност при пациенти с бъбречно увреждане на изходно ниво на лечение с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином) е показал повишаване на честотата на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 и 4 в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (36% при пациентите без бъбречно увреждане  $n=268$ , срещу съответно 41% при пациентите с леко увреждане  $n=257$  и 54% при болните с умерено увреждане  $n=59$ ) (вж. точка 5.2). Пациентите с умерено увредена бъбречна функция показват повишена честота на случаи на намаляване на дозата (44%) срещу 33% и 32% при пациенти без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане и повишена честота на случаи на ранно оттегляне от лечението (21% оттегляне през първите два цикъла) срещу 5% и 8% при пациентите без бъбречно увреждане или с леко бъбречно увреждане.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Проявите на остро предозиране включват гадене, повръщане, диария, мукозит, стомашно-чревно дразнене и кървене, и миелосупресия. Лекарственото лечение на предозирането трябва да включва обичайните терапевтични и поддържащи медикаментозни интервенции, насочени към коригиране на наличните клинични прояви и предотвратяване на техните възможни усложнения.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, антиметаболити, АТС код: L01BC06

Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния агент 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира чрез няколко ензимни стъпала (вж. точка 5.2). Ензимът, който участва в крайното превръщане в 5-FU тимидин фосфорилаза (ThyPase) е намерен в туморни тъкани, но и в нормалните тъкани, обикновено в по-ниски концентрации. При модели на човешки раков ксенотрансплантат, капецитабин е показал синергичен ефект в комбинация с доцетаксел, което може да се свърже с възходяща регулация на тимидин фосфорилазата от доцетаксел.

Има данни, че метаболизмът на 5-FU в анаболния път блокира реакцията на метилиране на дезоксиуридилиловата киселина до тимидилова киселина и по този начин повлиява синтеза на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК). Включването на 5-FU води също и до инхибиране на РНК и до синтез на белтъците. Тъй като ДНК и РНК са особено важни за клетъчното деление и растеж, ефектът на 5-FU може да води до създаване на тимидинов дефицит, който провокира небалансиран растеж и смърт на клетката. Ефектите на лишаване от ДНК и РНК са най-изразени в тези клетки, които пролиферират по-бързо и които метаболизират 5-FU с по-висока скорост.

#### Рак на дебелото черво и колоректален карцином

##### Монотерапия с капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадий III (C по Dukes), подкрепят употребата на капецитабин при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване ХАСТ; M66001). В това проучване 1 987 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин ( $1\,250\text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 1-седмичен период на почивка, като тези 3-седмични цикли са продължили 24 седмици) или с 5-FU и левковорин (схема на лечение на клиниката Mayo:  $20\text{ mg/m}^2$  левковорин i.v., последван от  $425\text{ mg/m}^2$  5-FU болус интравенозно, в дни 1 до 5, през 28 дни в продължение на 24 седмици). Лечението с капецитабин е било поне еквивалентно на i.v. 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест при популацията според протокола (коефициент на риск 0,92; 95% CI 0,80-1,06). В цялата рандомизирана популация тестовите за разлика между капецитабин и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост са показали рискови коефициенти от 0,88 (95% CI 0,77-1,01;  $p=0,068$ ) и 0,86 (95% CI 0,74-1,01;  $p=0,060$ ) съответно. Средното проследяване по време на анализа е било 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Cox анализ е било доказано превъзходството на капецитабин в сравнение с болус 5-FU/LV. Следните фактори са били определени предварително в плана на статистическия анализ за включване в модела: възраст, време от операцията до рандомизирането, пол, изходни нива на СЕА, лимфи възли на изходно ниво и страна. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5-FU/LV по отношение на преживяемост без заболяване (коефициент на риска

0,849; 95% CI 0,739-0,976;  $p=0,0212$ ), както и на общата преживяемост (коефициент на риск 0,828; 95% CI 0,705-0,971;  $p=0,0203$ ).

#### Комбинирана терапия при адювантно лечение на рак на дебелото черво

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (Dukes' C), подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (проучване NO16968). В това клинично проучване 944 пациенти са били рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин ( $1\,000\text{ mg/m}^2$  два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатина ( $130\text{ mg/m}^2$  интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 болни са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за DFS при ITT популацията е било доказано, че XELOX е значимо по-добра схема на лечение от 5-FU/LV (HR=0,80; 95% CI=[0,69; 0,93];  $p=0,0045$ ). Честотата на DFS за 3 години е била 71% при XELOX срещу 67% при 5-FU/LV. Анализът на второстепенната крайна точка RFS подкрепя тези резултати с HR от 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92];  $p=0,0024$ ) при XELOX срещу 5-FU/LV. XELOX е показал тенденция към по-добра OS с HR от 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05];  $p=0,1486$ ), което се изразява в 13% намаляване на риска от смърт. Честотата на OS за 5 години е 78% при XELOX срещу 74% при 5-FU/LV. Данните от ефикасността се основават на медианно време на наблюдение от 59 месеца за OS и 57 за DFS. Честотата на оттегляне от клиничното проучване поради нежелани събития е по-висока в групата с комбинирана терапия XELOX (21%) в сравнение с групата с монотерапия с 5-FU/LV (9%) при ITT популацията.

#### Монотерапия с капецитабин при метастазирал колоректален карцином

Данните от две многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични проучвания фаза III с идентичен дизайн (SO14695; SO14796) подкрепят приложението на капецитабин като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. В тези клинични проучвания са рандомизирани 603 пациенти за лечение с капецитабин ( $1\,250\text{ mg/m}^2$  два пъти дневно за две седмици, последвани от 1-седмична почивка, прилагани като 3-седмични цикли). Други 604 пациенти са рандомизирани за лечение с 5-FU и левковорин (схема на лечение на Mayo:  $20\text{ mg/m}^2$  левковорин интравенозно, последван от  $425\text{ mg/m}^2$  5-FU болус интравенозно, в дни 1 до 5, през 28 дни). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 25,7% (за капецитабин) срещу 16,7% (схема на лечение на Mayo);  $p<0,0002$ . Средното време до прогресиране е било 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на Mayo). Медианната преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) спрямо 391 дни (схема на Mayo). По настоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин за колоректален карцином спрямо комбинирана схема на лечение като първа линия.

#### Комбинирана терапия за първа линия лечение на метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III (NO16966) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб за първа линия лечение на метастазирал колоректален карцином. Проучването се е състояло от две части: начало с две рамена, при което са рандомизирани 634 пациенти в две различни терапевтични групи, включително XELOX или FOLFOX-4, и в последствие 2x2 факториална част, при която са рандомизирани 1 401 пациенти в четири различни терапевтични групи, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-1 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-1 плюс бевацизумаб. За терапевтичните схеми вижте Таблица 6.

Таблица 6 Терапевтични схеми в проучване NO16966 (mCRC)

|                                              | Лечение      | Начална доза                            | Схема                                                                                                      |
|----------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FOLFOX-4<br>или<br>FOLFOX-4 +<br>Бевацизумаб | Оксалиплатин | $85\text{ mg/m}^2$<br>интравенозно 2 h  | Оксалиплатин на Ден 1, всеки 2 седмици                                                                     |
|                                              | Левковорин   | $200\text{ mg/m}^2$<br>интравенозно 2 h | Левковорин на Ден 1 и 2, всеки 2 седмици<br>5-флуороурацил интравенозен болус/инфузия, всеки на Ден 1 и 2, |

|                                                                     |                            |                                                                                                             |                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | 5-Флуороурацил             | 400 mg/m <sup>2</sup><br>интравенозен болус,<br>последвани от<br>600 mg/m <sup>2</sup><br>интравенозно 22 h | всеки 2 седмици                                                                                        |
|                                                                     | Плацебо или<br>Бевацизумаб | 5 mg/kg<br>интравенозно<br>30-90 min                                                                        | Ден 1, преди FOLFOX-4, всеки 2 седмици                                                                 |
| XELOX<br>или<br>XELOX+<br>Бевацизумаб                               | Оксалиплатин               | 130 mg/m <sup>2</sup><br>интравенозно 2 h                                                                   | Оксалиплатин на Ден 1, всеки 3 седмици                                                                 |
|                                                                     | Капецитабин                | 1 000 mg/m <sup>2</sup><br>перорално<br>два пъти дневно                                                     | Капецитабин перорално два пъти дневно в продължение на 2 седмици (последвани от 1 седмица без лечение) |
|                                                                     | Плацебо или<br>Бевацизумаб | 7,5 mg/kg<br>интравенозно<br>30-90 min                                                                      | Ден 1, преди XELOX, всеки 3 седмици                                                                    |
| 5-Флуороурацил: интравенозна болус инжекция веднага след левковорин |                            |                                                                                                             |                                                                                                        |

При общото сравнение е била доказана не по-малка ефективност в рамената с XELOX в сравнение с рамената с FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване и при *intent-to-treat* популацията (вж. таблица 7). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 7). В изследователския анализ предварително е било заложено сравнение между XELOX плюс бевацизумаб срещу FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. При сравняване на лекуваната подгрупа, XELOX плюс бевацизумаб е имал ефект, подобен на ефекта на FOLFOX-4 плюс бевацизумаб по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 1,01; 97,5% CI 0,84-1,22). Медианният период на проследяване към времето на първичните анализи в *intent-to-treat* популацията е бил 1,5 години; данните от анализите след още 1 допълнителна година на проследяване също са включени в таблица 7. Анализът на преживяемостта без прогресиране на заболяването (ПБП) с лечение обаче не е потвърдил резултатите от общия анализ на ПБП и общата преживяемост (ОП): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е бил 1,24 с 97,5% CI 1,07-1,44. Въпреки че анализите на чувствителността показват, че разликите в схемите на лечение и времето на оценка на тумора влияят върху анализа на ПБП с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

Таблица 7 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността в клинично проучване NO16966

| ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ                                            |                                   |                                                                     |                                  |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| XELOX/XELOX+P/<br>XELOX+BV<br>(EPP*: N=967; ITT**: N=1017) |                                   | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/<br>FOLFOX-4+BV<br>(EPP*: N=937; ITT**: N=1017) |                                  |
| Популация                                                  | Медианно време до събитието (дни) |                                                                     | Коефициент на риск<br>(97,5% CI) |
| Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването   |                                   |                                                                     |                                  |
| EPP                                                        | 241                               | 259                                                                 | 1,05 (0,94; 1,18)                |
| ITT                                                        | 244                               | 259                                                                 | 1,04 (0,93; 1,16)                |
| Показател: Обща преживяемост                               |                                   |                                                                     |                                  |
| EPP                                                        | 577                               | 549                                                                 | 0,97 (0,84; 1,14)                |
| ITT                                                        | 581                               | 553                                                                 | 0,96 (0,83; 1,12)                |
| ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 1 ГОДИНА                      |                                   |                                                                     |                                  |
| Популация                                                  | Медианно време до събитието (дни) |                                                                     | Коефициент на риск<br>(97,5% CI) |
| Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването   |                                   |                                                                     |                                  |

|                              |     |     |                   |
|------------------------------|-----|-----|-------------------|
| ЕРР                          | 242 | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ИТТ                          | 244 | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| Показател: Обща преживяемост |     |     |                   |
| ЕРР                          | 600 | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ИТТ                          | 602 | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

\*ЕРР=популацията пациенти, отговаряща на критериите за включване в клиничното проучване; \*\*ИТТ=intent-to-treat популация.

В едно рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III (CAIRO) е проучена употребата на капецитабин с начална доза 1000 mg/m<sup>2</sup> в продължение на 2 седмици, през 3 седмици, в комбинация с иринотекан като лечение от първа линия при пациенти с метастазирал колоректален карцином. 820 пациенти са рандомизирани да получават последователно лечение (n = 410) или комбинирано лечение (n = 410). Последователното лечение се състои от първа линия на лечение с капецитабин (1250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни), втора линия с иринотекан (350 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-ви) и трета линия с комбинация с капецитабин (1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни) и оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-ви). Комбинираното лечение (XELIRI) се състои от първа линия на лечение с капецитабин (1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни), комбинирано с иринотекан (250 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-ви), и втора линия с капецитабин (1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 14 дни) плюс оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-ви). Всички цикли на лечение са прилагани през интервал от 3 седмици. При лечението от първа линия медианата на преживяемост без прогресия в intent-to-treat популацията е 5,8 месеца (95% CI 5,1 - 6,2 месеца) при монотерапия с капецитабин и 7,8 месеца (95% CI 7,0 - 8,3 месеца; p = 0,0002) при XELIRI. Колкото и това да е било свързано с повишен риск от гастроинтестинална токсичност и неутропения по време на първа линия на лечение с XELIRI (26% и 11% за XELIRI и с първа линия капецитабин респективно).

Направено е сравнение между XELIRI и 5-FU + иринотекан- (FOLFIRI) в три рандомизирани проучвания при пациенти с метастазирал колоректален карцином. Схемата с XELIRI включва капецитабин 1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно от ден 1 до 14 от триседмичен цикъл, в комбинация с иринотекан 250 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-ви. В най-голямото проучване (BICC-C) пациентите са били рандомизирани да получават открито FOLFIRI (n=144), 5-FU болус (mIFL) (n=145) или XELIRI (n=141) и допълнително са рандомизирани на двойнослъпо лечение с целекоксиб или плацебо. Медианата на PFS е 7,6 месеца за FOLFIRI, 5,9 месеца за mIFL (p=0,004 за сравнението с FOLFIRI) и 5,8 месеца за XELIRI (p=0,015). Медианата на OS е 23,1 месеца за FOLFIRI, 17,6 месеца за mIFL (p=0,09) и 18,9 месеца за XELIRI (p=0,27). Пациентите, лекувани с XELIRI, са получили много повече прояви на гастроинтестинална токсичност в сравнение с FOLFIRI (диария 48% и 14% респективно за XELIRI и FOLFIRI).

В проучването EORTC пациентите са били рандомизирани да получават открито FOLFIRI или XELIRI (n=44), с допълнително рандомизиране на двойнослъпо лечение с целекоксиб или плацебо. Медианите на PFS и OC са били по-малки за XELIRI срещу FOLFIRI (PFS 5,9 срещу 9,6 месеца и OC 14,8 срещу 19,9 месеца), в допълнение на което в била съобщена много по-висока честота на диария при пациенти, получаващи XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

В проучването на Skof и сътр. пациентите са били рандомизирани да получават или FOLFIRI, или XELIRI. Честотата на общата преживяемост е била 49% в рамото на XELIRI и 48% в рамото на FOLFIRI (p=0,76). В края на лечението 37% от пациентите в рамото на XELIRI и 26% от пациентите в рамото на FOLFIRI, са били без доказателства за заболяването (p=0,56). Токсичността е била подобна между лечението с изключение на неутропения, която е била съобщавана по-често при пациентите на FOLFIRI.

Monatgnani и сътр. използват резултатите от горепосочените три проучвания, за да предоставят общ анализ на рандомизираните проучвания, сравняващи схемите FOLFIRI и XELIRI за лечение на МКРК. Значително намаляване на риска от прогресия е свързано с FOLFIRI (HR, 0,76; 95%CI, 0,62-0,95; P <0,01), отчасти в резултат на лоша поносимост към използвания режим XELIRI.

Данните от рандомизирано клинично проучване (Souglakos и сътр., 2012), сравняващо схемите FOLFIRI + бевацизумаб с XELIRI + бевацизумаб, не показват значими разлики по отношение на PFS или OS между лечението. Пациентите са рандомизирани да получават FOLFIRI плюс бевацизумаб 5 mg/kg (рамо-А, n=167) или XELIRI плюс бевацизумаб 7,5 mg/kg (група-Б, n=166). В това проучване са използвани дози капецитабин 1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за 14 дни + иринотекан 250 mg/m<sup>2</sup> на ден 1-ви. Медианата на преживяемост без прогресия (PFS) е 10,0 и 8,9 месеца; p=0,64, общата преживяемост е 25,7 и 27,5 месеца; p=0,55 и честотата на отговор е 45,5 и 39,8%; p=0,32 съответно за FOLFIRI-Бев и XELIRI-Бев. Съобщена е значимо по-висока честота на диария, фебрилна неутропения и кожни реакции ръка – крак при пациентите, лекувани с XELIRI + бевацизумаб, отколкото при пациентите лекувани с FOLFIRI + бевацизумаб, със значително увеличено отлагане на лечението, намаляване на дозите и преустановяване на лечението.

Данните от многоцентрови, рандомизирани контролирани фаза II проучвания (AIO KRK 0604) подкрепят употребата на капецитабин при начална доза от 800 mg/m<sup>2</sup> за 2 седмици на всеки 3 седмици в комбинация с иринотекан и бевацизумаб като първа линия на лечение на пациенти с метастатичен колоректален рак. 120 пациенти са били рандомизирани на модифициран XELIRI режим с капецитабин (800 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за две седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), иринотекан (200 mg/m<sup>2</sup> като 30 минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като 30 до 90 минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици); 127 пациенти са били рандомизирани на лечение с капецитабин (1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за две седмици, последвано от 7-дневен период на почивка), оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup> като 2-часова инфузия на ден 1-ви на 3 седмици) и бевацизумаб (7,5 mg/kg като 30 до 90-минутна инфузия на ден 1-ви на 3 седмици). След средна продължителност на проследяването за проучваната популация 26,2 месеца, отговорите към лечението са показани по-долу.

Таблица 8 Ключови резултати за ефикасност AIO KRK проучване

|                                                 | <b>XELOX + бевацизумаб<br/>(ITT: N=127)</b> | <b>модифициран<br/>XELIRI+<br/>бевацизумаб<br/>(ITT: N= 120)</b> | <b>Коефициент на риск<br/>95% CI<br/>Р стойност</b> |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Преживяемост без прогресия след 6 месеца</b> |                                             |                                                                  |                                                     |
| ITT                                             | 76%                                         | 84%                                                              | -                                                   |
| 95% CI                                          | 69 - 84%                                    | 77 - 90%                                                         |                                                     |
| <b>Медиана на преживяемост без прогресия</b>    |                                             |                                                                  |                                                     |
| ITT                                             | 10,4 месеца                                 | 12,1 месеца                                                      | 0,93                                                |
| 95% CI                                          | 9,0 - 12,0                                  | 10,8 – 13,2                                                      | 0,82 – 1,07<br>P=0,30                               |
| <b>Медиана на обща преживяемост</b>             |                                             |                                                                  |                                                     |
| ITT                                             | 24,4 месеца                                 | 25,5 месеца                                                      | 0,90                                                |
| 95% CI                                          | 19,3 – 30,7                                 | 21,0 – 31,0                                                      | 0,68 – 1,19<br>P=0,45                               |

Комбинирана терапия като втора линия лечение при метастазирал колоректален карцином

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III (NO16967) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатина като втора линия лечение на метастазирал колоректален карцином. В това проучване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които са получавали предшествашо лечение с иринотекан в комбинация с флуоропиримидинова схема като първа линия терапия са били рандомизирани за лечение с XELOX или FOLFOX-4. За схемите на дозиране на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) вижте таблица 6. Доказано е че XELOX има не по-малка ефикасност от FOLFOX-4 по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването в популацията според протокола и в *intent-to-treat* популацията (вж. таблица 9). Резултатите показват, че XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 по отношение на общата преживяемост (вж. таблица 9). Медианното проследяване към времето на първичните анализи в *intent-to-treat* популацията е било 2,1 години; данните от анализите след още 6 месеца на проследяване също са включени в таблица 9.

Таблица 9 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при проучване NO16967

| ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ                                          |                                      |                                         |                   |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
| XELOX<br>(PPP*: N=251; ITT**: N=313)                     |                                      | FOLFOX-4<br>(PPP*: N=252; ITT**: N=314) |                   |
| Популация                                                | Медианно време до събитието<br>(дни) | Коефициент на риск<br>(95% CI)          |                   |
| Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването |                                      |                                         |                   |
| PPP                                                      | 154                                  | 168                                     | 1,03 (0,87; 1,24) |
| ITT                                                      | 144                                  | 146                                     | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Показател: Обща преживяемост                             |                                      |                                         |                   |
| PPP                                                      | 388                                  | 401                                     | 1,07 (0,88; 1,31) |
| ITT                                                      | 363                                  | 382                                     | 1,03 (0,87; 1,23) |
| ДОПЪЛНИТЕЛНИ 6 МЕСЕЦА ПРОСЛЕДЯВАНЕ                       |                                      |                                         |                   |
| Популация                                                | Медианно време до събитието<br>(дни) | Коефициент на риск<br>(95% CI)          |                   |
| Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването |                                      |                                         |                   |
| PPP                                                      | 154                                  | 166                                     | 1,04 (0,87; 1,24) |
| ITT                                                      | 143                                  | 146                                     | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Показател: Обща преживяемост                             |                                      |                                         |                   |
| PPP                                                      | 393                                  | 402                                     | 1,05 (0,88; 1,27) |
| ITT                                                      | 363                                  | 382                                     | 1,02 (0,86; 1,21) |

\*PPP=популация според протокола; \*\*ITT=intent-to-treat популация

#### Авансирал карцином на стомаха

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като първа линия на лечение на напреднал стомашен карцином (ML17032). В това проучване 160 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1 000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от 7-дневен период на почивка) и цисплатин (80 mg/m<sup>2</sup> като 2-часова инфузия на всеки 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> дневно, продължителна инфузия на ден 1 до 5 всеки 3 седмици) и цисплатина (80 mg/m<sup>2</sup> под формата на 2-часова инфузия на ден 1 всеки 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатина са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатина по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95% CI 0,63-1,04). Средната преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатина). Рисковият коефициент на продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е бил подобен на рисковия коефициент на преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95% CI 0,64-1,13). Средната продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатина) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатина).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово клинично проучване фаза III, което сравнява капецитабин с 5-FU и оксалиплатин спрямо цисплатин при пациенти с напреднал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като първа линия лечение на авансирал стомашен карцином (REAL-2). В това проучване 1 002 пациенти са били рандомизирани в 2x2 факториален дизайн към едно от следните 4 рамена:

- ECF: епирубицин (50 mg/m<sup>2</sup> като болус на ден 1 всеки 3 седмици), цисплатин (60 mg/m<sup>2</sup> като 2-часова инфузия на ден 1 всеки 3 седмици) и 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> дневно прилагани като продължителна инфузия през централен венозен катетър).

- ЕСХ: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болус на ден 1 всеки 3 седмици), цисплатин ( $60 \text{ mg/m}^2$  като 2-часова инфузия на ден 1 всеки 3 седмици) и капецитабин ( $625 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно непрекъснато).
- EOF: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болус на ден 1 всеки 3 седмици), оксалиплатин ( $130 \text{ mg/m}^2$  прилаган като 2-часова инфузия на ден 1 всеки три седмици), и 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  дневно като продължителна инфузия през централен венозен катетър).
- EOX: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болус на ден 1 всеки 3 седмици), оксалиплатин ( $130 \text{ mg/m}^2$  прилаган като 2-часова инфузия на ден 1 всеки три седмици), и капецитабин ( $625 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно непрекъснато).

Анализите на първичната ефикасност в популацията според протокола са показали не по-малка обща преживяемост при схеми на лечение, основаващи се на капецитабин спрямо схеми на лечение, основаващи се на 5-FU (коефициент на риск 0,86; 95% CI 0,8-0,99) и при схеми на лечение, основаващи се на оксалиплатина спрямо схемите на лечение, основаващи се на цисплатина (коефициент на риск 0,92; 95% CI 0,80-1,1). Средната обща преживяемост е била 10,9 месеца при схеми на лечение на базата на капецитабин и 9,6 месеца при схеми на базата на 5-FU. Средната обща преживяемост е била 10,0 месеца при схеми на лечение на базата на цисплатин и 10,4 месеца при схеми на лечение на базата на оксалиплатина.

Капецитабин е бил прилаган също и в комбинация с оксалиплатина за лечение на авансирал карцином на стомаха. Изследванията с монотерапия с капецитабин показват, че капецитабин е активен при авансирал карцином на стомаха.

#### Рак на дебелото черво, колоректален карцином и авансирал карцином на стомаха: мета-анализ

Един мета-анализ на шест клинични проучвания (проучвания SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) подкрепя замяната с капецитабин на моно- и комбинирано лечение с 5-FU при карцином на стомашно-чревния тракт. Обобщеният анализ включва 3 097 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин и 3 074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Медианното време на обща преживяемост е било 703 дни (95% CI: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95% CI: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Рисковият коефициент за обща преживяемост е бил 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00,  $p=0,0489$ ), което показва, че схемите на лечение, съдържащи капецитабин, са с не по-лоша ефикасност от схемите на лечение, съдържащи 5-FU.

#### Карцином на млечната жлеза

##### Комбинирана терапия с капецитабин и доцетаксел при локално напреднал или метастазирал карцином на млечната жлеза

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично проучване фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал карцином на млечната жлеза след неуспех на цитостатична химиотерапия включваща антрациклин. В това проучване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с капецитабин ( $1\ 250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици последвани от 1-седмичен период на почивка и доцетаксел  $75 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно ( $100 \text{ mg/m}^2$  като 1-часова интравенозна инфузия на всеки 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ( $p=0,0126$ ). Средната преживяемост е била 442 дни (капецитабин + доцетаксел) срещу 352 дни (доцетаксел самостоятелно). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 41,6% капецитабин + доцетаксел) срещу 29,7% (доцетаксел самостоятелно);  $p=0,0058$ . Времето до прогресиране на заболяването е било по-дълго в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ( $p<0,0001$ ). Средното време до прогресиране е било 186 дни за (капецитабин + доцетаксел) срещу 128 дни (доцетаксел самостоятелно).

Монотерапия с капецитабин след неуспех на лечение с таксани и съдържаща антрациклини химиотерапия, и на пациенти, при които терапията с антрациклини не е показана

Данните от две многоцентрови клинични проучвания фаза II подкрепят използването на монотерапия с капецитабин при лечение на пациенти след неуспех на схеми на лечение с таксани и съдържаща антрациклини химиотерапия или при пациенти, при които продължаване на лечението с антрациклини не е показано. В тези проучвания общо 236 пациенти са лекувани с капецитабин ( $1\ 250\ \text{mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от 1-седмичен период на почивка). Общата степен на обективния отговор (по преценка на изследователя) е била 20% (за първото проучване) и 25% (за второто проучване). Средното време до прогресиране е било 93 и 98 дни. Средната преживяемост е била 384 и 373 дни.

Всички показания

Мета-анализ на 14 клинични проучвания с данни от над 4 700 пациенти лекувани с капецитабин като монотерапия или с капецитабин в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания (рак на дебелото черво, колоректален карцином, карцином на стомаха и рак на млечната жлеза) са показали, че пациенти на капецитабин, които са развили синдром ръка-крак (СРК) са имали по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не са развили СРК: медиана на общата преживяемост 1100 дни (95% CI 1007; 1200) спрямо 691 дни (95% CI 638; 745) с коефициент на риск 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ капецитабин във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на дебелото черво и ректума, стомашен аденокарцином и азенокарцином на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на капецитабин е била изследвана в диапазона на дози от 502-3 514  $\text{mg/m}^2/\text{ден}$ . Параметрите на капецитабин, 5'-дезоксидифлуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезоксидифлуороуридин (5'-DFUR), определени на първия и на четиринадесетия ден, са били сходни. AUC на 5-FU е била с 30%-35% по-висока на ден 14. Намалението на дозата на капецитабин води до снижаване на системната експозиция на 5-FU, което е по-голямо от пропорционалното на съответната доза, поради нелинейната фармакокинетика на активния метаболит.

Абсорбция

След перорално приложение капецитабин се абсорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболити 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемането заедно с храна намалява скоростта на абсорбция на капецитабин, но това има незначителен ефект върху AUC за 5'-DFUR и на AUC за следващия метаболит 5-FU. При доза  $1250\ \text{mg/m}^2$ , приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации ( $C_{\text{max}}$  в  $\mu\text{g/ml}$ ) за капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL са били съответно 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 и 5,46. Времето до получаване на максималните плазмени концентрации ( $T_{\text{max}}$  в часове) е било 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34. Стойностите на  $\text{AUC}_{0-\infty}$  в  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  са били 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 и 36,3.

Разпределение

Проучванията *in vitro* с човешка плазма са показали, че капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин, съответно в 54%, 10%, 62% и 10%.

Биотрансформация

Капецитабин се метаболизира най-напред от чернодробната карбоксилестераза до 5'-DFCR, който след това се превръща в 5'-DFUR от цитидин дезаминазата, локализирана предимно в черния дроб и в туморните тъкани. По-нататъшното каталитично активиране на 5'-DFUR се

осъществява от тимидин фосфорилазата (ThyPase). Ензимите, които участват в каталитичното активиране са открити в туморни тъкани, но и в нормални тъкани, макар и обикновено в по-малки концентрации. Последователната ензимна биотрансформация на капецитабин до 5-FU води до получаване на по-високи концентрации в туморните тъкани. При колоректални тумори вероятно генерирането на 5-FU се осъществява в голямата си част в клетките на туморната строма. След перорално приложение на капецитабин при пациенти с колоректален карцином, съотношението на концентрацията на 5-FU в колоректалните тумори към тези в съседните тъкани е било 3,2 (с диапазон от 0,9 до 8,0). Съотношението на концентрацията на 5-FU в тумора към тези в плазмата е било 21,4 (с диапазон от 3,9 до 59,9, n=8), а съотношението между здравите тъкани и плазмата е било 8,9 (с диапазон от 3,0 до 25,8, n=8). Активността на тимидин фосфорилазата е била измерена и е установено, че в първичен колоректален тумор е била 4 пъти по-висока от тази в съседните нормални тъкани. Според имунохистохимичните проучвания, тимидин фосфорилазата по всяка вероятност е локализирана в голямата си част в клетките на туморната строма.

След това, чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), 5-FU се катаболизира до значително по-слабо токсичния дихидро-5-флуороурацил (FUH<sub>2</sub>). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая β-уреидопропионазата разцепва FUPA до α-флуоро-β-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицит на DPD може да доведе до повишена токсичност на капецитабин (вж. точка 4.3 и 4.4).

#### Елиминиране

Елиминационният полуживот ( $t_{1/2}$  в часове) на капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е бил съответно 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 и 3,23. Капецитабин и неговите метаболити се екскретират предимно чрез урината; в урината се намира 95,5% от приложената доза на капецитабин. Екскрецията с фекалиите е минимална (2,6%). Главният метаболит, който се екскретира чрез урината, е FBAL, представляващ 57% от приложената доза. Около 3% от приетата доза се екскретира чрез урината непроменена.

#### Комбинирана терапия

Клинични проучвания фаза I, оценяващи ефекта на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел и обратно не са показали ефект на капецитабин върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел ( $C_{max}$  и AUC) и на доцетаксел или паклитаксел върху фармакокинетиката на 5'-DFUR.

#### Фармакокинетика при специални популации

Направен е популационен фармакокинетичен анализ след лечение на 505 пациенти с колоректален карцином с капецитабин в доза 1 250 mg/m<sup>2</sup> два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, тоталният билирубин, серумният албумин, ASAT и ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

#### Пациенти с чернодробно увреждане поради чернодробни метастази

Според фармакокинетичния анализ при онкоболни пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, поради чернодробни метастази, бионаличността на капецитабин и експозицията на 5-FU може да са увеличени в сравнение с пациентите без чернодробно увреждане. Няма фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

#### Пациенти с бъбречно увреждане

Резултатите от фармакокинетичното проучване при онкоболни с умерено до тежко бъбречно увреждане не показват ефект на креатининовия клирънс върху фармакокинетиката на интактното лекарство и на 5-FU. Установено е, че креатининовият клирънс повлиява системната експозиция на 5'-DFUR (увеличение на AUC с 35% при намаляване на креатининовия клирънс с 50%) и на FBAL (114% увеличение на AUC при намаление на креатининовия клирънс с 50%). FBAL е метаболит без антипролиферативна активност.

### Пациенти в старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който е включвал 234 пациенти (46%) на възраст 65 години и по-възрастни е показал, че възрастта не повлиява върху фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се е увеличила с възрастта (20% увеличение на възрастта води до 15% нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбречните функции.

### Етнически фактори

След перорално приложение на 825 mg/m<sup>2</sup> капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни, японски пациенти (n=18) са имали с около 36% по-ниска C<sub>max</sub> и с 24% по-ниска AUC на капецитабин в сравнение с пациенти от бялата раса (n=22). Японските пациенти са имали също около 25% по-ниска C<sub>max</sub> и 34% по-ниска AUC на FBAL от белите пациенти. Клиничното значение на тези разлики е неизвестно. Не са били наблюдавани значими разлики в експозицията на другите метаболити (5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU).

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В токсикологични изследвания с многократно приложение на капецитабин с ежедневно перорално въвеждане на маймуни *syngolus* и на мишки, е било установено, че той оказва токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоеична системи, които са типични за флуоропиримидините. Тези токсични ефекти са били обратими. При капецитабин са наблюдавани прояви на кожна токсичност, характеризираща се с дегенеративни/регресивни изменения. Капецитабин не е бил токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни *syngolus* след интравенозно въвеждане (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m<sup>2</sup> на ден).

Едно двегодишно изследване за карциногенност на мишки не е показало данни за карциногенен ефект на капецитабин.

При стандартните изследвания на фертилитета е наблюдавано нарушение на фертилитета на женски мишки, получаващи капецитабин; този ефект обаче е бил обратим след период без приемане на лекарството. Освен това в едно 13-седмично изследване са били открити атрофични и дегенеративни промени в репродуктивните органи на мъжки мишки; тези ефекти обаче са били обратими след период без приемане на лекарството (вж. точка 4.6).

При ембриотоксични и тератологични изследвания на мишки е наблюдавано свързано с дозата увеличение на феталните резорбции и на тератогенността. При маймуни са били наблюдавани аборти и ембрионална смъртност при високи дози, но без данни за тератогенност.

Капецитабин няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за генна мутация V79/HPRT на китайски хамстер). Подобно на други нуклеозидни аналози (напр. 5-FU) обаче, капецитабин е имал кластогенен ефект върху човешки лимфоцити (*in vitro*) и е показал положителна тенденция при микронуклеус-тест (*in vivo*) на костен мозък от мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката*

Лактоза

Микрокристална целулоза

Хипромелоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

*Обвивка на таблетката*

Макрогол (400)

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC – Алуминиев блистер, съдържащ 10 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 6 блистера от 60 таблетки.

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC – Алуминиев блистер, съдържащ 10 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 12 блистера от 120 таблетки.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Трябва да се следват процедури за безопасна работа с цитотоксични лекарства.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

EU/1/12/761/001

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

EU/1/12/761/002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 април 2012 г.

Дата на последно подновяване: 09 януари 2017 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305,  
74770 Opava-Komarov  
Чешка република

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки  
капецитабин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/761/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ<br/>БЛИСТЕР</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

Сареситабин Teva 150 mg филмирани таблетки  
капецитабин

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

TEVA B.V.

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

Годен до:

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Парт.№

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки  
капецитабин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

120 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/12/761/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ<br/>БЛИСТЕР</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

Сареситабин Teva 500 mg филмирани таблетки  
капецитабин

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

TEVA B.V

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

Годен до:

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Парт.№

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки капецитабин (capecitabine)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Capecitabine Teva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Capecitabine Teva
3. Как да приемате Capecitabine Teva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Capecitabine Teva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Capecitabine Teva и за какво се използва

Capecitabine Teva принадлежи към група лекарства наречени „цитостатични лекарства“, които спират растежа на раковите клетки. Capecitabine Teva съдържа капецитабин, който сам по себе си не е цитостатично лекарство. След като се абсорбира от организма, той се превръща в активно противораково лекарство (повече в туморната тъкан, отколкото в нормалните тъкани).

Capecitabine Teva се използва за лечение на рак на дебелото черво, правото черво, стомаха или млечната жлеза. Освен това Capecitabine Teva се използва за предотвратяване на нова поява на рак на дебелото черво след пълното му отстраняване с операция.

Capecitabine Teva може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Capecitabine Teva

##### Не приемайте Capecitabine Teva

- ако сте алергични към капецитабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Трябва да информирате Вашия лекар, ако знаете, че имате алергия или прекалена чувствителност към това лекарство;
- ако преди това сте имали тежки реакции към лечение с флуоропиримидини (група противоракови лекарства, като напр. флуороурацил);
- ако сте бременна или кърмите;
- ако имате много ниски нива на белите кръвни клетки или тромбоцитите в кръвта (левкопения, неутропения или тромбоцитопения);
- ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми;
- ако знаете, че нямате никаква активност на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (пълен дефицит на DPD);
- ако се лекувате сега или сте били лекувани през последните 4 седмици с бривудин като част от лечението за херпес зостер инфекция (варицела или херпес зостер).

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Capcitabine Teva:

- ако знаете, че имате частичен дефицит на активността на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD)
- ако имате член на семейството, който има частичен или пълен дефицит на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (ДПД);
- ако имате чернодробни или бъбречни заболявания;
- ако имате или сте имали сърдечни проблеми (например неправилен сърдечен ритъм или болки в гърдите, челюстта и гърба, предизвикани от физическо усилие и поради проблеми с притока на кръв към сърцето);
- ако имате заболявания на мозъка (например рак, който се е разпространил в мозъка или увреждане на нервите (невропатия));
- ако имате променени нива на калция в кръвта (наблюдавано при изследвания на кръвта);
- ако имате диабет;
- ако в резултат на тежко гадене и повръщане не можете да задържите храна или вода;
- ако имате диария;
- ако сте се обезводнили;
- ако имате променени нива на йоните в кръвта (електролитни нарушения, наблюдавани при изследванията);
- ако имате анамнеза за очни проблеми, тъй като ще имате нужда от допълнително наблюдение на Вашите очи;
- ако имате тежки кожни реакции.

**Дефицит на DPD:** дефицитът на ДПД е генетично заболяване, което обикновено не е свързано със здравословни проблеми, освен ако не получавате определени лекарства. Ако имате дефицит на ДПД и приемате Capcitabine Teva, Вие сте изложени на повишен риск от тежки нежелани реакции (изброени в точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Препоръчва се да се изследвате за дефицит на ДПД преди да започнете лечение. Ако липсва активност на ензима, не трябва да приемате Capcitabine Teva. Ако имате намалена ензимна активност (частичен дефицит), Вашият лекар може да предпише намалена доза. Ако имате отрицателни резултати от изследването за дефицит на ДПД, все пак е възможно да възникнат тежки и животозастрашаващи нежелани реакции.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако сте обезпокоени за някоя от реакциите или ако забележите допълнителни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“).

## Деца и юноши

Капецитабин не е показан при деца и юноши. Не давайте капецитабин на деца и юноши.

## Други лекарства и Capcitabine Teva

Преди да започнете лечението, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е изключително важно, тъй като прием на повече от едно лекарство по едно и също време може да усилва или отслаби ефекта на лекарствата.

**Не трябва да приемате бривудин (антивирусно лекарство за лечение на херпес зостер или варицела) по едно и също време с лечение с капецитабин (включително и по време на периоди на почивка, когато не приемате таблетки капецитабин).**

**Ако сте приели бривудин трябва да изчакате най-малко 4 седмици след спиране на бривудин преди да започнете прием на капецитабин. Вижте също точка „Не приемайте Capcitabine Teva“.**

Също така, трябва да сте особено предпазливи, ако приемате което и да е от следните лекарства:

- лекарства против подагра (алопуринол);

- лекарства против съсирване на кръвта (кумарин, варфарин);
- лекарства против гърчове или треперене (фенитоин);
- някои лекарства, използвани за лечение на различни ракови заболявания или вирусни инфекции (интерферон алфа);
- лъчелечение и някои лекарства, използвани за лечение на рак (фолинова киселина, оксалиплатин, бевацизумаб цисплатин, иринотекан);
- лекарства използвани за лечение на дефицит на фолиева киселина.

### **Capecitabine Teva с храна и напитки**

Трябва да приемате Capecitabine Teva не по-късно от 30 минути след хранене.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да приемате Capecitabine Teva, ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна. Не трябва да кърмите, докато приемате Capecitabine Teva и в продължение на 2 седмици след последната доза.

Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечение с Capecitabine Teva и в продължение на 6 месеца след приема на последната доза.

Ако сте мъж и Вашата партньорка би могла да забременее, трябва да използвате ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечение с Capecitabine Teva и в продължение на 3 месеца след приема на последната доза.

### **Шофиране и работа с машини**

Capecitabine Teva може да причини чувство на замаяност, гадене или умора. Поради това е възможно Capecitabine Teva да повлияе Вашата способност да шофирате или да работите с машини.

### **Capecitabine Teva съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с лекуващия си лекар, преди да приемете този лекарствен продукт.

### **Capecitabine Teva съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Capecitabine Teva**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Капецитабин трябва да се предписва само от лекар с опит в използването на противоракови лекарства.

Вашият лекар ще Ви предпише доза и режим на лечение, които са подходящи за Вас. Дозата на Capecitabine Teva се основава на телесната Ви повърхност. Тя се изчислява от ръста и теглото Ви. Обичайната доза за възрастни е 1 250 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност, приети два пъти дневно (сутрин и вечер). Тук са дадени два примера: човек с телесно тегло 64 kg и височина 1,64 m има телесна повърхност от 1,7 m<sup>2</sup> и трябва да приема 4 таблетки от 500 mg и 1 таблетка от 150 mg два пъти дневно. Човек с телесно тегло 80 kg и височина 1,80 m има телесна повърхност от 2,00 m<sup>2</sup> и трябва да приема 5 таблетки от 500 mg два пъти дневно.

**Вашият лекар ще Ви каже каква доза е необходимо да приемате, кога и колко продължително трябва да я приемате.**

Вашият лекар може да поиска от Вас да приемате комбинация от таблетки от 150 mg и от 500 mg за всяка доза.

- Приемайте таблетките **сутрин и вечер**, както е предписано от Вашия лекар.
- Приемайте таблетките **до 30 минути след приключване на храненето** (закуска и вечеря) и ги поглъщайте цели с вода. **Не разтрошавайте и не чупете таблетките. Ако не можете да преглътнете таблетките Capcitabine Teva цели, кажете на Вашия медицински специалист.**
- Важно е да приемате Вашето лекарство така, както е предписано от Вашия лекар.

Capcitabine Teva таблетки обикновено се приемат в продължение на 14 дни, последвано от 7 дни период на почивка (не се приемат таблетки). Този 21-дневен период е един цикъл на лечение.

При комбинация с други лекарства, обичайната доза за възрастни може да е по-малко от 1 250 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност и може да е необходимо да приемате таблетките за различен период от време (напр. всеки ден без период на почивка).

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Capcitabine Teva**

Ако сте приели повече от необходимата доза капецитабин, свържете се с Вашия лекар колкото е възможно по-скоро, преди да вземете следващата доза.

Ако сте приели повече от необходимата доза капецитабин, може да получите следните нежелани реакции: гадене или повръщане, диария, възпаление или язви на червата или устата, болка или кървене от червата или стомаха, или потискане на костния мозък (намаляване на определени видове кръвни клетки). Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите някои от тези симптоми.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Capcitabine Teva**

Не вземайте пропуснатата доза изобщо. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вместо това продължете обичайната схема за прием на лекарството и се консултирайте с Вашия лекар.

#### **Ако сте спрели приема на Capcitabine Teva**

Няма нежелани реакции причинени от спиране на лечението с капецитабин. Ако използвате кумаринови антикоагуланти (съдържащи напр. фенпрокумон), спирането на приема на капецитабин може да налага адаптиране на дозата на антикоагуланта.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**СПРЕТЕ** приема на Capcitabine Teva незабавно и се свържете с Вашия лекар, ако се появи някой от тези симптоми:

- **диария:** ако имате 4 или повече изхождания на ден в сравнение с обичайното или диария през нощта;
- **повръщане:** ако повърнете повече от веднъж за период от 24 часа;
- **гадене:** ако загубите апетит и количеството храна, което изяждате на ден е много по-малко от обичайното;
- **стоматит:** ако имате болка, зачервяване, подуване или афти в устата и/или гърлото;
- **кожна реакция „ръка и крак“:** ако имате болка, подуване, зачервяване или изтръпване на дланите и/или стъпалата;
- **висока температура:** ако имате температура 38°C или по-висока;

- **инфекция:** ако се появят признаци на инфекция, причинена от бактерии или вируси, или други микроорганизми;
- **болка в гърдите:** ако имате болка, локализирана в центъра на гърдите, особено по време на физическо усилие;
- **синдром на Stevens - Johnson:** ако имате болезнени червен или лилав обрив, който се разпространява, и е с мехури и/или други лезии, които започнат да се появяват мехури и/или други лезии по мукозните лигавиците (напр. уста и устни), особено ако преди сте имали фоточувствителност, инфекции на респираторния трактдихателните пътища (напр. бронхит) и/или треска;
- **дефицит на DPD:** ако имате известен дефицит на DPD, Вие сте изложени на повишен риск от остра токсичност с ранно начало и тежки, животозастрашаващи или летални нежелани реакции, предизвикани от Sapecitabine Teva (напр. стоматит, възпаление на лигавиците, диария, неутропения и невротоксичност).
- **Ангиоедем:** потърсете незабавно медицинска помощ, ако забележите някой от следните симптоми — може да се нуждаете от спешна медицинска помощ: подуване предимно на лицето, устните, езика или гърлото, което затруднява преглъщането или дишането, сърбеж и обриви. Това може да бъде признак на ангиоедем.

Ако бъдат открити рано, тези нежелани реакции обикновено се подобряват за 2 до 3 дни след спиране на лечението. Ако обаче тези нежелани реакции продължават, незабавно се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви посъветва да подновите лечението с по-ниска доза.

Ако по време на първия цикъл на лечение възникне тежък стоматит (афти в устата и/или гърлото), възпаление на лигавиците, диария, неутропения (повишен риск от инфекции) или невротоксичност, може да имате дефицит на ДПД (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

Кожната реакция „ръка-крак“ може да доведе до загуба на пръстовите отпечатыци, което би могло да повлияе Вашето идентифициране посредством сканиране на пръстов отпечатък.

В допълнение на горното, когато Sapecitabine Teva се използва самостоятелно, много чести нежелани нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 10 души са:

- коремна болка;
- обрив, суха или сърбяща кожа;
- умора;
- намален апетит (анорексия).

Тези нежелани реакции може да станат тежки; поради това е важно **винаги незабавно да се свързвате с Вашия лекар**, когато се появи нежелана реакция. Вашият лекар може да Ви посъветва да намалите дозата и/или временно да прекратите лечението с Sapecitabine Teva. С това ще се намали вероятността нежелана реакция да продължи или да стане тежка.

Други нежелани реакции са:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) включват:

- намаляване броя на белите или червените кръвни клетки, (наблюдавано при изследвания)
- обезводняване, загуба на телесно тегло
- безсъние, депресия
- главоболие, сънливост, замаяност, необичайни усещания по кожата (изтръпване или мравучкане), промени във вкуса
- дразнене в окото, увеличено сълзоотделяне, зачервяване на окото (конюнктивит)
- възпаление на вените (тромбофлебит)
- задух, кървене от носа кашлица, хрема
- херпес на устните или други херпесни инфекции
- инфекции на белите дробове или дихателните пътища (напр. пневмония или бронхит)

- кървене от червата, запек, болка в горната част на корема, нарушено храносмилане, газове, сухота в устата
- кожен обрив, косопад (алопеция), зачервяване на кожата, суха кожа, сърбеж (пруритус) промяна в цвета на кожата, загуба на кожа, възпаление на кожата, нарушения на ноктите;
- болка в ставите или крайниците, гърдите или гърба
- висока температура, подуване на краката, неразположение
- проблеми с чернодробната функция (наблюдавани при изследвания на кръвта) и повишен билирубин в кръвта (отделян от черния дроб)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) включват:

- инфекция на кръвта, инфекция на пикочните пътища, инфекция на кожата, инфекции на носа и гърлото, гъбични инфекции (включително на устата), грип, гастроентерит, зъбен абсцес
- бучки под кожата (липом)
- намаляване на кръвните клетки, включително тромбоцитите, разреждане на кръвта (наблюдавано при изследвания)
- алергия
- диабет, намаляване на калия в кръвта, недोхранване, увеличение на триглицеридите в кръвта
- състояние на обърканост, панически пристъпи, потиснато настроение, намалено либидо;
- затруднения в говора, нарушение на паметта, загуба на координация на движенията, нарушение в равновесието, припадъци, увреждане на нервите (невропатия) и проблеми със сетивността (усещането)
- замъглено зрение или двойно виждане
- световъртеж, болка в ухото;
- неправилен сърдечен ритъм и сърцебиене (аритмия), болка в гърдите и сърдечен удар (инфаркт)
- кръвни съсиреци в дълбоките вени, високо или ниско кръвно налягане, топли вълни, студени крайници, пурпурни петна по кожата
- кръвни съсиреци във вените на белия дроб (белодробна емболия), колабирал бял дроб, кашляне на кръв, астма, задух при усилие
- запушване на червата, събиране на течност в корема, възпаление на тънкото или дебелото черво, стомаха или хранопровода, болка в долната част на корема, коремен дискомфорт, киселини (рефлукс на храна от стомаха), кръв в изпражненията
- жълтеница (пожълтяване на кожата и очите)
- язва на кожата и образуване на мехури, реакция на кожата на слънчева светлина, зачервяване на дланите, подуване или болка в лицето
- подуване на ставите или скованост, болка в костите, мускулна слабост или скованост
- събиране на течност в бъбреците, повишена честота на уриниране през нощта, инконтиненция, кръв в урината, повишаване на креатинина в кръвта (признак на нарушена бъбречна функция)
- необичайно кървене от влагалището
- подуване (оток), студени тръпки и втрисане

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- ангиоедем (подуване, предимно на лицето, устните, езика или гърлото, сърбеж и обриви)

Някои от тези нежелани реакции са по-чести, когато капецитабин се използва с други лекарства за лечение на рак. Други нежелани реакции, наблюдавани при тези условия, са следните:

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) включват:

- намаляване на натрия, магнезия или калция в кръвта, повишаване на кръвната захар
- невралгична болка
- звънтене или шум в ушите (тинитус), загуба на слуха
- възпаление на вена
- хълцане, промяна в гласа

- болка или променено/необичайно усещане в устата, болка в челюстта
- изпотяване, нощни изпотявания
- мускулни спазми
- затруднено уриниране, кръв или белтък в урината
- синини или реакция на мястото на инжектиране (причинена от лекарства, прилагани по същото време чрез инжекция)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души) нежелани реакции включват:

- стеснение или запушване на слъзния канал (стеноза на слъзния канал)
- чернодробна недостатъчност
- възпаление, водещо до нарушена функция или запушване на жлъчната секреция (холестатичен хепатит)
- специфични промени в електрокардиограмата (удължаване на QT интервала)
- някои видове аритмия (включително камерно мъждене, torsade de pointes и брадикардия)
- възпаление на окото, причиняващо болка в окото и евентуално проблеми със зрението,
- възпаление на кожата, което води до поява на червени люещи се петна поради заболяване на имунната система

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души) включват:

- тежка кожна реакция, като кожен обрив, язви и мехури, която може да включва язви в устата, носа, гениталиите, ръцете, стъпалата и очите (червени и подути очи)

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в **Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Capecitabine Teva**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след “Годен до:” и “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Capecitabine Teva**

- Активното вещество е капецитабин.
- Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин.
- Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки  
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин.

- Другите съставки са:
- Ядро на таблетката: лактоза, микрокристална целулоза, хипромелоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат.
- Обвивка на таблетката: макрогол 400, хипромелоза, титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), железен оксид, червен (E172).

### **Как изглежда Capecitabine Teva и какво съдържа опаковката**

#### Capecitabine Teva 150 mg филмирани таблетки

Продълговати, двойно изпъкнали, светлопрасковени филмирани таблетки с надпис “С” от едната страна на таблетката и “150” от другата страна.

Таблетките са в блистери, съдържащи 60 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 6 блистера по 10 таблетки.

#### Capecitabine Teva 500 mg филмирани таблетки

Продълговати, двойно изпъкнали, светлопрасковени филмирани таблетки с надпис “С” от едната страна на таблетката и “500” от другата страна.

Таблетките са в блистери, съдържащи 120 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 12 блистера по 10 таблетки.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

### **Производител**

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Чешка република

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.