

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

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Капецитабин SUN 150 mg филмирани таблетки.

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин (capecitabine).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 20,69 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Капецитабин SUN 150 mg филмирани таблетки са светло прасковени на цвят, овални, двойноизпъкнали, с размери 11,5 mm x 5,7 mm, с надпис „150” от едната страна и без надпис от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Капецитабин е показан за адювантно лечение на пациенти след хирургия на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dukes) (вж. точка 5.1).

Капецитабин е показан за лечението на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).

Капецитабин е показан за лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1).

Капецитабин в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) е показан за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклин. Капецитабин е показан също и като монотерапия при лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на терапия с таксани и с химиотерапевтични схеми, съдържащи антрациклини, или при които не е показано продължаването на терапията с антрациклини.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Капецитабин трябва да се предписва само от квалифициран лекар, с опит в прилагането на антинеопластични лекарствени продукти. При всички пациенти се препоръчва внимателно проследяване по време на първия цикъл от лечението.

Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност. Изчисления на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начални дози на капецитабин от 1250 mg/m<sup>2</sup> и 1000 mg/m<sup>2</sup> са представени съответно в Таблицы 1 и 2.

#### Дозировка

Препоръчителна дозировка (вж. точка 5.1):

### Монотерапия

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

При монотерапия препоръчителната начална доза на капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или на локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза е  $1250 \text{ mg/m}^2$ , приложена два пъти дневно (сутрин и вечер; равняваща се на  $2500 \text{ mg/m}^2$  обща дневна доза), в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без приложение. Адювантното лечение при пациенти с рак на дебелото черво стадий III се препоръчва да продължи общо 6 месеца.

### Комбинирана терапия

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

При комбинирано лечение препоръчителната начална доза на капецитабин трябва да се намали до  $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$ , приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни и последвана от 7-дневен период на почивка, или до  $625 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно при прилагане без прекъсване (вж. точка 5.1). При комбинация с иринотекан, препоръчителната начална доза е  $800 \text{ mg/m}^2$  приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7-дневен период на почивка, в комбинация с иринотекан  $200 \text{ mg/m}^2$  на ден 1-ви. Включването на бевацизумаб в комбинирана схема на лечение не оказва влияние върху началната доза на капецитабин. Премедикация за поддържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане съгласно кратката характеристика на продукта на цисплатин трябва да се започне преди прилагането на цисплатин при пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатин. Препоръчва се премедикация с антиеметици съгласно Кратката характеристика на продукта на оксалиплатин при пациенти, получаващи комбинацията капецитабин плюс оксалиплатин. Препоръчва се адювантно лечение в продължение на 6 месеца при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III.

#### *Рак на млечната жлеза*

В комбинация с доцетаксел препоръчителната начална доза на капецитабин при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза е  $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7-дневен период на почивка, едновременно със  $75 \text{ mg/m}^2$  доцетаксел под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици. Преди прилагането на доцетаксел при пациентки, получаващи комбинацията капецитабин с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид, като дексаметазон, в съответствие с кратката характеристика на продукта на доцетаксел.

Изчисляване на дозата на капецитабинТаблица 1 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1250 mg/m<sup>2</sup>

	Ниво на доза от 1250 mg/m <sup>2</sup> (два пъти дневно)				
	Пълна доза 1250 mg/m <sup>2</sup>	Брой на таблетките от 150 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)		Намалена доза (75 %)  950 mg/m <sup>2</sup>	Намалена доза (50 %)  625 mg/m <sup>2</sup>
Телесна повърхност (m <sup>2</sup> )	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Таблица 2 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1000 mg/m<sup>2</sup>

	Ниво на доза от 1000 mg/m <sup>2</sup> (два пъти дневно)				
	Пълна доза 1000 mg/m <sup>2</sup>	Брой на таблетките от 150 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)		Намалена доза (75 %)  750 mg/m <sup>2</sup>	Намалена доза (50 %)  500 mg/m <sup>2</sup>
Телесна повърхност (m <sup>2</sup> )	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Адаптиране на дозата по време на лечениетоОбщи положения

Токсичността, която се дължи на прилагането на капецитабин, може да се контролира чрез симптоматично лечение и/или модифициране на дозата (прекъсване на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да се увеличава по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да се

превърнат в сериозни или животозастрашаващи, напр. алопеция, промяна на вкуса, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза, без да се намалява или прекъсва. Пациентите, лекувани с капецитабин, трябва да са информирани за необходимостта от незабавно прекъсване на лечението при поява на умерена или тежка токсичност. Дозите на капецитабин, които са пропуснати поради токсичност, не се заместват. Препоръчват се следните изменения на дозата поради токсичност:

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

Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• <i>Степен 1</i>	Поддържа се дозата	Поддържа се дозата
• <i>Степен 2</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	100 %
Втора проява		75 %
Трета проява		50 %
Четвърта проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо
• <i>Степен 3</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	75 %
Втора проява		50 %
Трета проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо
• <i>Степен 4</i>		
Първа проява	Прекъсва се лечението изобщо <i>или</i> ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване на степен 0-1	50 %
Втора проява	Прекъсва се изобщо	Неприложимо

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

#### Хематология

Пациенти с изходен брой на неутрофилите  $< 1,5 \times 10^9/L$  и/или брой на тромбоцитите  $< 100 \times 10^9/L$  не трябва да се лекуват с капецитабин. Ако по време на терапевтичен цикъл непланирани лабораторни изследвания покажат понижаване на броя на неутрофилите под  $1,0 \times 10^9/L$  или спадане на броя на тромбоцитите под  $75 \times 10^9/L$ , лечението с капецитабин трябва да се прекъсне.

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

Изменението на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се извършва в съответствие с таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другите лекарствени продукти.

В началото на цикъла на лечение, ако е показано отлагане на лечението с капецитабин или с другия(ите) лекарствен(и) продукт(и), то приложението на комбинираната терапия трябва да се

отложи, докато пациентът отговори на изискванията за подновяване на всички лекарствени продукти.

При поява на токсичност по време на цикъла на лечение, за която лекуващият лекар счита, че не се дължи на капецитабин, лечението с капецитабин трябва да продължи и да се коригира дозата на другия лекарствен продукт според подходящата информация за предписване.

Ако другият(ите) лекарствен(и) продукт(и) трябва да се преустанови(ят) окончателно, лечението с капецитабин може да се поднови, когато са изпълнени изискванията за подновяване на капецитабин.

Тази препоръка е приложима за всички показания и за 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 извършва в съответствие с Таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другият/ите лекарствен/и продукт/и.

#### Адаптиране на дозата при специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

Наличните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да се препоръча адаптиране на дозата. Няма информация за приложение при чернодробно увреждане, обусловено от цироза или хепатит.

##### *Бъбречно увреждане*

Приложението на капецитабин е противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс под 30 ml/min (по Cockcroft и Gault)). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 30–50 ml/min) е увеличена спрямо общата популация. При пациентите с умерено изходно бъбречно увреждане се препоръчва намаляване на дозата до 75 % при начална доза от 1250 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти с умерено изходно бъбречно увреждане не се налага намаление на дозата при начална доза от 1000 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 51-80 ml/min) не се препоръчва адаптиране на началната доза. Препоръчва се внимателно наблюдение и незабавно прекъсване на терапията, ако по време на лечението пациентът развие нежелано събитие степен 2, 3 или 4, а адаптирането на последващата доза е показано в таблица 3 по-горе. Ако по време на лечението изчисленият креатининов клирънс спадне до стойност под 30 ml/min, капецитабин трябва да се преустанови. Тези препоръки за коригиране на дозата при бъбречно увреждане се отнасят както за монотерапията, така и за комбинираното приложение (вж. също и точка “Пациенти в старческа възраст” по-долу).

##### *Старческа възраст*

При монотерапия с капецитабин не се налага адаптиране на началната доза. Свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 обаче са били по-чести при пациенти на възраст  $\geq 60$  години в сравнение с по-млади пациенти.

Когато капецитабин е прилаган в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  години) са получили повече нежелани лекарствени реакции степен 3 и степен 4, включително такива, водещи до преустановяване на лечението, в сравнение с по-млади пациенти. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти на възраст  $\geq 60$  години.

- *При комбиниране с доцетаксел:* е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 или 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции при пациенти на възраст 60 години или по-възрастни (вж. точка 5.1). При пациенти на възраст 60 години или по-възрастни, се препоръчва намаление на началната доза на капецитабин до 75 % (950 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно). Ако не се наблюдава

токсичност при пациенти на възраст  $\geq 60$  години, лекувани с намалена начална доза на капецитабин в комбинация с доцетаксел, дозата на капецитабин може внимателно да се увеличи до  $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно.

#### *Педиатрична популация*

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

#### Начин на приложение

Капецитабин SUN таблетки трябва да се поглъщат с вода до 30 минути след хранене.

### **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 към терапия с флуоропиримидини,
- При пациенти с известна недостатъчност 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  $30 \text{ ml/min}$ ),
- Лечение със соривудин или неговите химически сродни аналози, както е бривудин (вж. точка 4.5),
- Ако има противопоказания към някои 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**

*Доза-ограничаващите токсични прояви* включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдром “ръка-крак” (“ръка-крак” кожна реакция, палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не изискват трайно прекратяване на терапията, въпреки че може да се наложи прекъсване или намаляване на дозите.

*Диария:* Пациентите с тежка диария трябва да се наблюдават внимателно и да се приложат течности и електролитно заместване, ако те се дехидратират. Може да се приложи стандартно антидиарично лечение (напр. лоперамид). Диария степен 2 според NCIC CTC се определя като учестена дефекация до 4 – 6 изхождания на ден или нощни дефекации, а диария степен 3 – като увеличение на дефекациите до 7 – 9 пъти на ден или инконтиненция и малабсорбция. Диария степен 4 представлява увеличение на дефекациите  $\geq 10$  на ден или диария с ясна кръв или необходимост от парентерално поддържане. При необходимост, трябва да се приложи понижение на дозата (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 лекарства. Острата бъбречна недостатъчност в резултат на дехидратация може да бъде потенциално фатална. При настъпване на дехидратация степен 2 (или по-висока) лечението с капецитабин трябва незабавно да се прекъсне и дехидратацията да се коригира. Лечението не трябва да се възобновява докато пациентът не се рехидратира и докато 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”* (известен също и като кожна реакция “ръка-крак” или палмарно-плантарна еритродизестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия).

Синдромът “ръка-крак” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/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. 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 цисплатин се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефикасността на цисплатин. 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 минала анамнеза за исхемична болест на сърцето. 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. Налага се 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. Изисква се предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

*Заболяване на централната или периферна нервна система:* Изисква се 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:* Изисква се 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 проучване за лекарствените взаимодействия с прилагане на единични 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 пациентите, 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).

*Чернодробно увреждане:* Поради липсата на данни по отношение на безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на капецитабин трябва внимателно да се проследява при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приемането на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина > 3,0 x ULN или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) > 2,5 x ULN. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови, когато билирубинът се намали до ≤ 3,0 x ULN или чернодробните аминотрансферази се намалят до ≤ 2,5 x ULN.



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

*Дефицит на DPD.* Редките случаи на неочаквана тежка токсичност (напр. стоматит, диария, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-FU, се дължат на дефицит на DPD активност. Следователно, не може да се изключи връзка между намалените нива на DPD и увеличените, потенциално фатални токсични ефекти на 5-FU.

Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да се появят животозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозиране (вж. точка 4.9). В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно до отзвучаване на наблюдаваната токсичност. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

*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:* Капецитабин може да предизвика тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Приложението на капецитабин трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които получат тежка кожна реакция по време на лечението.

*Помощни вещества.* Тъй като този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество безводна лактоза, той не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

#### **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

*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 настъпват през първите няколко дни до няколко месеца от началото на терапията с капецитабин, а в няколко случая – през първия месец след спиране на капецитабин. В едно клинично проучване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин, лечението с капецитабин е увеличило AUC на S-варфарин с 57 %, като стойностите на INR са се увеличили с 91 %. Тъй като метаболизмът 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/ фолиева киселина:* проучване върху комбинираното прилагане 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 3000 mg/m<sup>2</sup> на ден и само 2000 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.

*Соривудин и негови аналози:* описано е клинично значимо взаимодействие “лекарство-лекарство” между соривудин и 5-FU, което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от соривудин. Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално фатално. Поради това капецитабин не трябва да се прилага едновременно със соривудин или с негови химически сродни аналози като бривудин (вж. точка 4.3). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечението със соривудин или химически сродните му аналози като бривудин, и началото на лечението с капецитабин.

*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 имало 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 прилагане на алопуринол и капецитабин трябва да се избягва.

*Интерферон алфа:* максималната поносима доза (MTD) на капецитабин е 2000 mg/m<sup>2</sup> на ден, когато се комбинира с интерферон алфа-2а (3 MIU/m<sup>2</sup> дневно) в сравнение с 3000 mg/m<sup>2</sup> на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

*Лъчетерапия:* MTD на капецитабин, приложен самостоятелно по интермитентна схема, е 3000 mg/m<sup>2</sup> на ден, докато при комбиниране с лъчетерапия при рак на дебелото черво MTD на капецитабин е 2000 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 лъчетерапия.

*Оксалиплатин:* 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 оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб.

*Бевацизумаб:* не е наблюдаван клинично значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетичните показатели на капецитабин или неговите метаболити при наличие на оксалиплатин.

#### Взаимодействие с храна

При всички клинични изпитвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега данни за безопасност и ефикасност се основават на прилагане с храна, се препоръчва капецитабин да се приема с храна. Прилагането с храна намалява скоростта на абсорбция 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 трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

### Бременност

Няма клинични изпитвания на капецитабин при бременни жени; може обаче да се предположи, че е възможно капецитабин да увреди фетуса, ако се приложи при бременни. При проучвания на репродуктивната токсичност при животни прилагането 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 лактиращи мишки са установени значителни количества капецитабин и негови метаболити в млякото. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с капецитабин.

### Фертилитет

Липсват 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 за контрол на раждаемостта, за да избегнат забременяване за периода на проучването и за приемлив последващ период.

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

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

Капецитабин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Капецитабин може да предизвика замаяване, умора и гадене.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3000 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 клинични изпитвания, включително дизайн на изпитванията и основните резултати по отношение на ефикасността.

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

### Таблично резюме на нежеланите 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 ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$

до <1/1 000), 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 изпитвания, включващи над 1900 пациенти (изпитвания M66001, SO14695 и SO14796). НЛР са включени в съответната група по честота в зависимост от общата честота от сборния анализ.

Таблица 4 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с капецитабин

Телесна система	Много чести  <i>Всички степени</i>	Чести  <i>Всички степени</i>	Нечести  <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпесвирусна инфекция, Назофарингит, Инфекция на долните дихателни пътища	Сепсис, Инфекция на пикочните пътища, Целулит, Тонзилит, Фарингит, Орална кандидоза, Грип, Гастроентерит, Гъбична инфекция, Инфекция, Зъбен абсцес	
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени</i>	-	-	Липом	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	-	Неутропения, Анемия	Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Повишение на Международното нормализирано съотношение (INR)/удължаване на протромбиновото време	
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	-	Свръхчувствителност	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Анорексия	Дехидратация, Намалено тегло	Диабет, Хипокалиемия, Нарушения на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия	
<i>Психични нарушения</i>	-	Безсъние, Депресия	Състояние на объркване, Пристъпи на паника, Потиснато настроение, Намаление на либидото	
<i>Нарушения на нервната система</i>	-	Главоболие, Летаргия, Замайване, Парестезия, Дизгеузия	Афазия, Нарушение на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения в равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия	Токсична левкоенцефалопатия (много редки)

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
<i>Нарушения на очите</i>	-	Засилено съзотечение, Конюнктивит, Очно дразнене	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 ушите	
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	-	Нестабилна ангина, Ангина пекторис, Миокардна исхемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Сърцебиене	Камерно мъждене (редки), Удължаване на QT интервала (редки), Torsade de pointes (редки), Брадикардия (редки), Вазоспазъм (редки)
<i>Съдови нарушения</i>	-	Тромбофлебит	Тромбоза на дълбоките вени, Хипертония, Петехии, Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробен емболизъм, Пневмоторакс, Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие	
<i>Стомашино-чревни нарушения</i>	Диария, Повръщане, Гадене, Стоматит, Коремна болка	Стомашно-чревен кръвоизлив, Запек, Болка в горните отдели на корема, Диспепсия, Метеоризъм, Сухота в устата	Чревна обструкция, Асцит, Ентерит, Гастрит, Дисфагия, Болка в долните отдели на корема, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв във фекалиите	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	-	Хипербилирубинемия, Отклонения в чернодробните функционални тестове	Жълтеница	Чернодробна недостатъчност (редки), Холестатичен хепатит (редки)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия	Обрив, Алопеция, Еритема, Суха кожа, Сърбеж, Хиперпигментация на кожата, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит, Нарушение на	Мехури, Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на фоточувствителност, Палмарна еритема, Подуване на лицето, Пурпура, Синдром на радиационна памет	Кожен лупус еритематозус (редки), Тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (много)

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
		пигментацията, Нарушения на ноктите		редки) (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	-	Болка в крайниците, Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите, Болка на лицето, Мускулно-скелетна скованост, Мускулна слабост	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урината, Хематурия, Никтурия, Повишение на креатинина в кръвта	
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	-	-	Вагинален кръвоизлив	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора, Астения	Пирексия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите	Оток, Студени тръпки, Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура	

#### Капецитабин при комбинирана терапия

В таблица 5 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания, основаващи се на данни за безопасност от над 3000 пациенти. НЛР са включени в съответната група по честота (много чести или чести) според най-високата честота, наблюдавана в някое от големите клинични изпитвания, и са добавени само когато са наблюдавани **в допълнение към** тези, отбелязани при монотерапия с капецитабин или са наблюдавани с **по-висока честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. таблица 4). Нечестите НЛР, съобщени при комбинирана терапия с капецитабин, съответстват на НЛР, съобщени при монотерапия с капецитабин или при монотерапия с лекарствен продукт от комбинацията (по литературни данни и/или от съответната Кратка характеристика на продукта).

Някои от НЛР са реакции, наблюдавани често при лекарствен продукт от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия при доцетаксел или оксалиплатин, хипертония, наблюдавана при бевацизумаб). Не може обаче да се изключи обостряне при терапия с капецитабин.

Таблица 5 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, 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 монотерапията с капецитабин

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпес зостер, Инфекция на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекция на горните дихателни пътища, Ринит, Грип, *Инфекция,	

<b>Телесна система</b>	<b>Много чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Редки/Много редки</b> <b>(Постмаркетингов опит)</b>
		Херпес на устата	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	+Неутропения, +Левкопения, +Анемия, +Неутропенична треска, Тромбоцитопения	Потискане на костния мозък, +Фебрилна неутропения	
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	Свръхчувствителност	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Намален апетит	Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагнезиемия, Хипокалциемия, Хипергликемия	
<i>Психични нарушения</i>	-	Нарушение на съня, Тревожност	
<i>Нарушения на нервната система</i>	Парестезия, Дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дизгеузия, Главоболие	Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипоестезия	
<i>Нарушения на очите</i>	Засилено сълзотечение	Зрителни нарушения, Сухота в очите, Болка в очите, Увреждане на зрението, Замъглено зрение	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	Шум в ушите, Понижение на слуха	
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	Предсърдно мъждене, Миокардна исхемия/инфаркт	
<i>Съдови нарушения</i>	Оток на долните крайници, Хипертония, +Емболизъм и тромбоза	Зачервяване на лицето, 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>	Запек, Диспепсия	Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дисфагия, Ректален кръвоизлив, Болка в долната част на корема, Дизестезия на устата, Парестезия на устата, Хипоестезия на устата, Абдоминален дискомфорт	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	-	Нарушение на чернодробната функция	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Алоpecia, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив, Уртикария, Нощни изпотявания	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната</i>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризмус, Мускулна слабост	

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
<i>тъкан</i>			
<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, Студени тръпки, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, +Фебрилитет, Реакция, свързана с инфузията, Реакция на мястото на инжектиране, 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 се основава на НЛР степен 3-4. НЛР са включени според най-високата честота, наблюдавана по време на някое от големите комбинирани клинични изпитвания.

#### Описание на избрани нежелани реакции

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

За капецитабин в доза 1250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 53 % до 60 % по време на клиничните изпитвания с капецитабин като монотерапия (обхващащи изпитвания като адювантна терапия при рак на дебелото черво, лечение на метастазирал колоректален карцином и лечение на рак на млечната жлеза). Честота от 63 % е наблюдавана в рамото на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици, е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 22 % до 30 % при комбинираната терапия с капецитабин.

Мета-анализ на 14 клинични изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани 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), показва, че СРК (всички степени) възниква при 2066 (43 %) пациенти след медианно време от 239 дни [95 % CI 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани изпитвания следните ковариати са 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 изпитването (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, което е наблюдавано при до 50 % от пациентите.



Резултатите от мета-анализ на 14 клинични изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания следните ковариати са 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 изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години) и женски пол. Следните ковариати са 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 свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични изпитвания, включващи 949 пациенти (2 изпитвания фаза III и 5 клинични изпитвания 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 изпитвания, енцефалопатия също е свързана с употребата на капецитабин като монотерапия с честота под 0,1 %.

#### Специални популации

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

Анализът на данните за безопасност при пациенти  $\geq 60$ -годишна възраст, лекувани с капецитабин като монотерапия, и анализът при пациенти, лекувани с комбинирана терапия капецитабин плюс доцетаксел, показва 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 пациентите  $\geq 60$  години, лекувани с капецитабин плюс доцетаксел, се наблюдават също и повече случаи на оттегляне от лечението поради нежелани реакции, в сравнение с пациенти  $< 60$  години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания увеличаването на възрастта (с увеличения от 10 години) е 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 изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания женският пол е 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, лекувани с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином), показва 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-чревна дразнене и кървене и потискане на костния мозък. Терапевтичното 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, пиримидинови аналози, 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 на 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 дезоксиуридиловата 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 лишаването 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 изпитване 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). При това изпитване 1987 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> левковорин i.v., последван от 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU болус i.v., 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 заболяване 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 заболяване 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. Медианата на проследяване по време на анализа е била 6,9 години. При

предварително планиран мултивариантен Cox анализ е 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, лимфни възли на изходно ниво и страна. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5FU/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 изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (Dukes' C) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично изпитване NO16968). В това клинично изпитване, 944 пациенти са рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин ( $1000 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатин ( $130 \text{ mg/m}^2$  интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 пациентиса рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за DFS при ИТТ популацията е 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 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 показва 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 изпитване 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 ИТТ популацията.

#### Монотерапия с капецитабин при метастазирал колоректален карцином

Данните от две многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза III с идентичен дизайн (SO14695; SO14796) подкрепят прилагането на капецитабин като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. При тези клинични изпитвания са били рандомизирани 603 пациенти за лечение с капецитабин ( $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно за две седмици, последвани от едноседмична почивка, прилагани като триседмични цикли). Други 604 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU и левковорин (схема на лечение на Мауо:  $20 \text{ mg/m}^2$  левковорин i.v., последван от  $425 \text{ mg/m}^2$  5-FU болус i.v., 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 Мауо);  $p < 0,0002$ . Медианата на времето до прогресиране е била 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на лечение на Мауо). Медианата на преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) срещу 391 дни (схема на лечение на Мауо). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин при колоректален карцином в сравнение с комбинираните схеми на лечение от първа линия.

#### Комбинирана терапия при лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином (МКРК)

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16966) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб за лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. Изпитването се състои от две части: начална част с 2 рамена, в която 634 пациенти са рандомизирани в две групи с различно лечение, включващо XELOX или FOLFOX-4, и последваща 2x2 факторна част, при която 1401 пациенти са рандомизирани в четири групи с различно лечение, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Вижте в таблица 7 схемите на лечение.

Таблица 6 Схеми на лечение при изпитване NO16966 (МКРК)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатин	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ч.	Оксалиплатин на ден 1-ви, през 2 седмици
	Левковорин	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ч.	Левковорин в дни 1-ви и 2-ри, през 2 седмици 5-флуороурацил i.v. болус/инфузия, всеки на ден 1-ви и 2-ри, през 2 седмици
	5-флуороурацил	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. болус, последвано от 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 ч.	
Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди FOLFOX-4, през 2 седмици	
XELOX или XELOX+ бевацизумаб	Оксалиплатин	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ч.	Оксалиплатин на ден 1-ви, през 3 седмици
	Капецитабин	1000 mg/m <sup>2</sup> перорално два пъти дневно	Капецитабин перорално два пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7,5 mg/kg i.v. 30- 90 min.	Ден 1-ви, преди XELOX, през 3 седмици
5-флуороурацил: i.v. болусна инжекция веднага след левковорин			

При общото сравнение е доказана не по-малка ефикасност 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 заложено сравнение между XELOX плюс бевацизумаб срещу FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. При сравняването на лекуваната подгрупа XELOX плюс бевацизумаб има 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 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 (PFS) с лечение, обаче, не потвърждава резултатите от общия анализ на PFS и общата преживяемост (OS): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е 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 PFS с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.

Таблица 7 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16966

<b>ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ</b>			
<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT***: N=1017)</b>		<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT***: N= 1017)</b>	
<b>Популация</b>	<b>Медиана на времето до събитието (дни)</b>		<b>Коефициент на риск (97,5% CI)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 1 ГОДИНА</b>			
<b>Популация</b>	<b>Медиана на времето до събитието (дни)</b>		<b>Коефициент на риска (97,5% CI)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP= популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване в клиничното изпитване; \*\*ITT= intent-to-treat популация

В едно рандомизирано, контролирано клинично изпитване 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 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) (XELIRI), 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 клинични изпитвания 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 изпитване (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 двойносляпо 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 двойносляпо лечение с целекоксиб или плацебо. Медианите на PFS и ОС са били по-малки за XELIRI срещу FOLFIRI (PFS 5,9 срещу 9,6 месеца и ОС 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 изпитвания, за да предоставят общ анализ на рандомизираните изпитвания, 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 изпитване (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 изпитване 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 за проучване AIO KRC

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

Комбинирана терапия при лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином  
 Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16967) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатин за лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином. В това изпитване, 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които преди това са лекувани с иринотекан в комбинация със схема за приложение на флуоропиримидин като лечение от първа линия, са рандомизирани за лечение с XELOX или FOLFOX-4. За схемата на прилагане на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) направете справка в 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 клинично изпитване NO16967

<b>ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ</b>			
	<b>XELOX</b> <b>(PPP*: N=251; ITT**: N=313)</b>	<b>FOLFOX-4</b> <b>(PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)</b>	
<b>Популация</b>	<b>Медиана на времето до събитието (дни)</b>		<b>Коефициент на риск (95% CI)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 6 МЕСЕЦА</b>			
<b>Популация</b>	<b>Медиана на времето до събитието (дни)</b>		<b>Коефициент на риска (95% CI)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
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 изпитване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (M17032). В това изпитване 160 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин (1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 7-дневен период на почивка) и цисплатин (80 mg/m<sup>2</sup> под формата на 2-часова инфузия през 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> дневно, продължителна инфузия в дни 1-ви до 5-ти през 3 седмици) и цисплатин (80 mg/m<sup>2</sup> под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатин са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатин по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95 % CI 0,63 – 1,04). Медианата на преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатин) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатин). Коефициентът на риск за продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е подобен на коефициента на риска за преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95 % CI 0,64 – 1,13). Медианата на продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатин) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатин).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово проучване фаза III, сравняващо лечението с капецитабин с 5-FU и оксалиплатин с цисплатин при пациенти с авансирал карцином на стомаха, подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (REAL-2). В това изпитване, 1002 пациенти са рандомизирани при 2x2 факторен дизайн за лечение в едно от следните 4 рамена:

- ECF: епирубицин (50 mg/m<sup>2</sup> като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатин (60 mg/m<sup>2</sup> под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- ECX: епирубицин (50 mg/m<sup>2</sup> като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатин (60 mg/m<sup>2</sup> под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и капецитабин (625 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, непрекъснато).
- EOF: епирубицин (50 mg/m<sup>2</sup> като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup>, приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- EOX: епирубицин (50 mg/m<sup>2</sup> като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup>, приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и капецитабин (625 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, непрекъснато).

Първичните анализи на ефикасността в популацията според протокола показва 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 **оксалиплатин спрямо** схемите на лечение, основаващи се на цисплатин (коефициент на риск 0,92; 95 % CI 0,80 - 1,1). Медианата на 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. Медианата на 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 оксалиплатин.

Капецитабин е прилаган също и в комбинация с оксалиплатин за лечение на авансирал карцином на стомаха. Проучванията 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 изпитвания (клинични изпитвания 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



3074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Медианата на времето на обща преживяемост е 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. Коефициентът на риск за обща преживяемост е 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.

#### Рак на млечната жлеза

##### Комбинирана терапия с капецитабин и доцетаксел при локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия, включваща антрациклини. В това изпитване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с капецитабин ( $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно за две седмици, последвано от едноседмичен период на почивка, и доцетаксел  $75 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно ( $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ( $p = 0,0126$ ). Медианата на 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 ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето 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 изпитвания 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 продължаването на лечението с антрациклини не е показано. В тези изпитвания общо 236 пациенти са били лекувани с капецитабин ( $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на две седмици, последвани от едноседмичен период на почивка). Общата степен на обективния отговор (по преценка на изследователя) е била 20 % (за първото изпитване) и 25 % (за второто изпитване). Медианата на времето до прогресиране е била 93 дни и 98 дни. Медианата на преживяемост е била 384 дни и 373 дни.

#### Всички показания

Мета-анализ на 14 клинични изпитвания с данни от над 4700 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), показва, че пациенти на капецитабин, които развиват синдром ръка-крак (СРК), имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не развиват 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 провеждане на проучвания с референтния лекарствен продукт, съдържащ капецитабин във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на колон и ректум, стомашен аденокарцином и карцином на гърдата (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията)

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капецитабин е изследвана в дозовия диапазон от 502 – 3514 mg/m<sup>2</sup>/ден. Параметрите на капецитабин, 5'-дезоксидезокси-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезоксидезокси-5-флуороуридин (5'-DFUR), определени на първия и на четирнадесетия 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 намаляване 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 mg/m<sup>2</sup>, приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации (C<sub>max</sub> в µg/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<sub>max</sub> в часове) е било 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34. Стойностите на AUC<sub>0-8</sub> в µg•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 бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-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<sub>1/2</sub> в часове) на капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е 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 като непроменен капецитабин.

### Комбинирана терапия

Клинични изпитвания 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  $1250 \text{ mg/m}^2$  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 фармакокинетично проучване при онкоболни с леко до умерено 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 (46 %) пациенти на възраст 65 години и по-възрастни, е показал, че възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се увеличава с възрастта (20 % увеличение на възрастта води до 15 % нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбречната функция.

*Етнически фактори:* След перорално приложение на  $825 \text{ mg/m}^2$  капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни японски пациенти ( $n = 18$ ) са имали с около 36 % по-ниска  $C_{max}$  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  $C_{max}$  и 34 % по-ниска AUC на FBAL от белите пациенти. Клиничното значение на тези разлики е неизвестно. Не са наблюдавани значими разлики в експозицията на другите метаболити (5'-DFUR, 5'-DFUR и 5-FU).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучванията за токсичност при многократно приложение, ежедневното перорално приложение на капецитабин на маймуни *suvomolgus* и на мишки, е довело до токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоетична 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 токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни *suvomolgus* след интравенозно въвеждане ( $100 \text{ mg/kg}$ ), но не и след многократно перорално приложение ( $1379 \text{ mg/m}^2$  на ден).

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

При стандартните проучвания 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, при едно 13-седмично проучване 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 проучвания за тератогенност и ембриотоксичност при 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 има кластогенен ефект върху човешки лимфоцити (*in vitro*) и показва положителна тенденция при микронуклеус-тест на костен мозък от мишки (*in vivo*).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

талк (E553b)  
безводна лактоза  
кроскармелоза натрий (E468)  
хипромелоза (E464)  
микрокристална целулоза (E460)  
магнезиев стеарат (E572)

#### Обвивка на таблетката:

хипромелоза (E464)  
титанов диоксид (E171)  
лактоза монохидрат  
макрогол  
жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

### **6.2 Несъвместимости**

Не приложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

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

A1/A1 блистер съдържащ 10 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа 60 филмирани таблетки (6 блистера по 10 таблетки).

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

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

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

EU/1/13/831/001

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

Дата на първо разрешаване: 21 юни 2013 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>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Капецитабин SUN 500 mg филмирани таблетки.

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин (capecitabine).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 68,95 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка

Капецитабин SUN 500 mg филмирани таблетки са светло прасковени на цвят, овални, двойноизпъкнали, с размери 17,5 mm x 8,7 mm с надпис „500” от едната страна и без надпис от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Капецитабин е показан за адювантно лечение на пациенти след хирургия на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dukes) (вж. точка 5.1).

Капецитабин е показан за лечението на метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).

Капецитабин е показан за лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха в комбинация със схема на лечение на базата на платина (вж. точка 5.1).

Капецитабин в комбинация с доцетаксел (вж. точка 5.1) е показан за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклин. Капецитабин е показан също и като монотерапия при лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на терапия с таксани и с химиотерапевтични схеми, съдържащи антрациклини, или при които не е показано продължаването на терапията с антрациклини.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Капецитабин трябва да се предписва само от квалифициран лекар, с опит в прилагането на антинеопластични лекарствени продукти. При всички пациенти се препоръчва внимателно проследяване по време на първия цикъл от лечението.

Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдава прогресиране на заболяването или непоносима токсичност. Изчисления на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начални дози на капецитабин от 1250 mg/m<sup>2</sup> и 1000 mg/m<sup>2</sup> са представени съответно в Таблици 1 и 2.

#### Дозировка

Препоръчителна дозировка (вж. точка 5.1):

### Монотерапия

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

При монотерапия препоръчителната начална доза на капецитабин при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при лечение на метастазирал колоректален карцином или на локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза е  $1250 \text{ mg/m}^2$ , приложена два пъти дневно (сутрин и вечер; равняваща се на  $2500 \text{ mg/m}^2$  обща дневна доза), в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни без приложение. Адювантното лечение при пациенти с рак на дебелото черво стадий III се препоръчва да продължи общо 6 месеца.

### Комбинирана терапия

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

При комбинирано лечение препоръчителната начална доза на капецитабин трябва да се намали до  $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$ , приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни и последвана от 7-дневен период на почивка, или до  $625 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно при прилагане без прекъсване (вж. точка 5.1). При комбинация с иринотекан, препоръчителната начална доза е  $800 \text{ mg/m}^2$ , приложена два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвана от 7-дневен период на почивка в комбинация с иринотекан  $200 \text{ mg/m}^2$  на ден 1-ви. Включването на бевацизумаб в комбинирана схема на лечение не оказва влияние върху началната доза на капецитабин. Премедикация за поддържане на адекватна хидратация и мерки против повръщане съгласно кратката характеристика на продукта на цисплатин трябва да се започне преди прилагането на цисплатин при пациенти, получаващи капецитабин в комбинация с цисплатин. Препоръчва се премедикация с антиеметици съгласно Кратката характеристика на продукта на оксалиплатин при пациенти, получаващи комбинацията капецитабин плюс оксалиплатин. Препоръчва се адювантно лечение в продължение на 6 месеца при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III.

#### *Рак на млечната жлеза*

В комбинация с доцетаксел препоръчителната начална доза на капецитабин при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза е  $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвани от 7-дневен период на почивка, едновременно със  $75 \text{ mg/m}^2$  доцетаксел под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици. Преди прилагането на доцетаксел при пациентки, получаващи комбинацията капецитабин с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид, като дексаметазон, в съответствие с кратката характеристика на продукта на доцетаксел.

Изчисляване на дозата на капецитабинТаблица 1 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1250 mg/m<sup>2</sup>

	Ниво на доза от 1250 mg/m <sup>2</sup> (два пъти дневно)				
	Пълна доза 1250 mg/m <sup>2</sup>	Брой на таблетките от 150 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)		Намалена доза (75 %)  950 mg/m <sup>2</sup>	Намалена доза (50 %)  625 mg/m <sup>2</sup>
Телесна повърхност (m <sup>2</sup> )	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Таблица 2 Изчисляване на стандартната и намалената доза според телесната повърхност при начална доза на капецитабин от 1000 mg/m<sup>2</sup>

	Ниво на доза от 1000 mg/m <sup>2</sup> (два пъти дневно)				
	Пълна доза 1000 mg/m <sup>2</sup>	Брой на таблетките от 150 mg и/или на таблетките от 500 mg на прием (за всяко приложение се дават сутрин и вечер)		Намалена доза (75 %)  750 mg/m <sup>2</sup>	Намалена доза (50 %)  500 mg/m <sup>2</sup>
Телесна повърхност (m <sup>2</sup> )	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	Доза на прием (mg)	Доза на прием (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Адаптиране на дозата по време на лечениетоОбщи положения

Токсичността, която се дължи на прилагането на капецитабин, може да се контролира чрез симптоматично лечение и/или модифициране на дозата (прекъсване на лечението или намаляване на дозата). Веднъж ако се намали, дозата не трябва да се увеличава по-късно. При такива прояви на токсичност, за които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да се



превърнат в 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, лекувани с капецитабин, трябва да са информирани за необходимостта от незабавно прекъсване на лечението при поява на умерена или тежка токсичност. Дозите на капецитабин, които са пропуснати поради токсичност, не се заместват. Препоръчват се следните изменения на дозата поради токсичност:

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

Степени на токсичност*	Промени на дозата през цикъла на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл/доза (% от началната доза)
• <i>Степен 1</i>	Поддържа се дозата	Поддържа се дозата
• <i>Степен 2</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	100 %
Втора проява		75 %
Трета проява		50 %
Четвърта проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо
• <i>Степен 3</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	75 %
Втора проява		50 %
Трета проява	Прекъсва се лечението изобщо	Неприложимо
• <i>Степен 4</i>		
Първа проява	Прекъсва се лечението изобщо <i>или</i> ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване на степен 0-1	50 %
Втора проява	Прекъсва се изобщо	Неприложимо

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

#### Хематология

Пациенти с изходен брой на неутрофилите  $<1,5 \times 10^9/L$  и/или брой на тромбоцитите  $<100 \times 10^9/L$  не трябва да се лекуват с капецитабин. Ако по време на терапевтичен цикъл непланирани лабораторни изследвания покажат понижаване на броя на неутрофилите под  $1,0 \times 10^9/L$  или спадане на броя на тромбоцитите под  $75 \times 10^9/L$ , лечението с капецитабин трябва да се прекъсне.

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

Изменението на дозата поради токсичност, когато капецитабин се прилага в 3-седмичен цикъл в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се извършва в съответствие с таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другите лекарствен/и продукт/и.

В началото на цикъла на лечение, ако е показано отлагане на лечението с капецитабин или с другия(ите) лекарствен(и) продукт(и), то приложението на комбинираната терапия трябва да се

отложи, докато пациентът отговори на изискванията за подновяване на всички лекарствени продукти.

При поява на токсичност по време на цикъла на лечение, за която лекуващият лекар счита, че не се дължи на капецитабин, лечението с капецитабин трябва да продължи и да се коригира дозата на другия лекарствен продукт според подходящата информация за предписване.

Ако другият(ите) лекарствен(и) продукт(и) трябва да се преустанови(ят) окончателно, лечението с капецитабин може да се поднови, когато са изпълнени изискванията за подновяване на капецитабин.

Тази препоръка е приложима за всички показания и за 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 извършва в съответствие с таблица 3 по-горе за дозата на капецитабин и според съответната кратка характеристика на продукта на другите лекарствени продукти.

#### Адаптиране на дозата при специални популации

##### *Чернодробно увреждане*

Наличните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с чернодробно увреждане са недостатъчни, за да се препоръча адаптиране на дозата. Няма информация за приложение при чернодробно увреждане, обусловено от цироза или хепатит.

##### *Бъбречно увреждане*

Приложението на капецитабин е противопоказано при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс под 30 ml/min (по Cockcroft и Gault)). Честотата на нежеланите реакции от степен 3 или 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 30–50 ml/min) е увеличена спрямо общата популация. При пациентите с умерено изходно бъбречно увреждане се препоръчва намаляване на дозата до 75 % при начална доза от 1250 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти с умерено изходно бъбречно увреждане не се налага намаление на дозата при начална доза от 1000 mg/m<sup>2</sup>. При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирънс 51-80 ml/min) не се препоръчва адаптиране на началната доза. Препоръчва се внимателно наблюдение и незабавно прекъсване на терапията, ако по време на лечението пациентът развие нежелано събитие степен 2, 3 или 4, а адаптирането на последващата доза е показано в таблица 3 по-горе. Ако по време на лечението изчисленият креатининов клирънс спадне до стойност под 30 ml/min, капецитабин трябва да се преустанови. Тези препоръки за коригиране на дозата при бъбречно увреждане се отнасят както за монотерапията, така и за комбинираното приложение (вж. също и точка “Пациенти в старческа възраст” по-долу).

##### *Старческа възраст*

При монотерапия с капецитабин не се налага адаптиране на началната доза. Свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 или 4 обаче са били по-чести при пациенти на възраст  $\geq 60$  години в сравнение с по-млади пациенти.

Когато капецитабин е прилаган в комбинация с други лекарствени продукти, пациентите в старческа възраст ( $\geq 65$  години) са получили повече нежелани лекарствени реакции степен 3 и степен 4, включително такива, водещи до преустановяване на лечението, в сравнение с по-млади пациенти. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти на възраст  $\geq 60$  години.

- *При комбиниране с доцетаксел:* е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 или 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции при пациенти на възраст 60 години или по-възрастни (вж. точка 5.1). При пациенти на възраст 60 години или по-възрастни, се препоръчва намаление на началната доза на капецитабин до 75% (950 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно). Ако не се наблюдава

токсичност при пациенти на възраст  $\geq 60$  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 показанията рак на дебело черво, колоректален рак, стомашен рак и рак на гърдата.

#### Начин на приложение

Капецитабин SUN таблетки трябва да се поглъщат с вода до 30 минути след хранене.

### **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 към терапия с флуоропиримидини,
- При пациенти с известна недостатъчност 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),
- Лечение със соривудин или неговите химически сродни аналози, какъвто е бривудин (вж. точка 4.5),
- Ако има противопоказания към някои 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**

*Доза-ограничаващите токсични прояви* включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдром “ръка-крак” (“ръка-крак” кожна реакция, палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани реакции са обратими и не изискват трайно прекратяване на терапията, въпреки че може да се наложи прекъсване или намаляване на дозите.

*Диария:* Пациентите с тежка диария трябва да се наблюдават внимателно и да се приложат течности и електролитно заместване, ако те се дехидратират. Може да се приложи стандартно антидиарично лечение (напр. лоперамид). Диария степен 2 според NCIC CTC се определя като учестена дефекация до 4 – 6 изхождания на ден или нощни дефекации, а диария степен 3 – като увеличение на дефекациите до 7 – 9 пъти на ден или инконтиненция и малабсорбция. Диария степен 4 представлява увеличение на дефекациите  $\geq 10$  на ден или диария с ясна кръв или необходимост от парентерално поддържане. При необходимост, трябва да се приложи понижение на дозата (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 лекарства. Острата бъбречна недостатъчност в резултат на дехидратация може да бъде потенциално фатална. При настъпване на дехидратация степен 2 (или по-висока) лечението с капецитабин трябва незабавно да се прекъсне и дехидратацията да се коригира. Лечението не трябва да се възобновява докато пациентът не се рехидратира и докато 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”* (известен също и като кожна реакция “ръка-крак” или палмарно-плантарна еритродизестезия или като акрална еритема, предизвикана от химиотерапия).

Синдромът “ръка-крак” степен 1 се определя като усещане за изтръпване, дизестезия/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. 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 цисплатин се прилагат в комбинация, не се препоръчва употребата на витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин) за симптоматично лечение или вторична профилактика на синдрома “ръка-крак”, поради наличие на публикувани съобщения за намаление на ефикасността на цисплатин. 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 минала анамнеза за исхемична болест на сърцето. 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. Налага се 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. Изисква се предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (вж. точка 4.8).

*Заболяване на централната или периферна нервна система:* Изисква се 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:* Изисква се 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 проучване за лекарствените взаимодействия с прилагане на единични 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 пациентите, 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).

*Чернодробно увреждане:* Поради липсата на данни по отношение на безопасността и ефикасността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на капецитабин трябва внимателно да се проследява при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приемането на капецитабин трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина > 3,0 x ULN или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) > 2,5 x ULN. Монотерапията с капецитабин може да се възобнови, когато билирубинът се намали до ≤ 3,0 x ULN или чернодробните аминотрансферази се намалят до ≤ 2,5 x ULN.

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

*Дефицит на DPD.* Редките случаи на неочаквана тежка токсичност (напр. стоматит, диария, неутропения и невротоксичност), свързана с 5-FU, се дължат на дефицит на DPD активност. Следователно, не може да се изключи връзка между намалените нива на DPD и увеличените, потенциално фатални токсични ефекти на 5-FU.

Пациенти с установен дефицит на DPD не трябва да бъдат лекувани с капецитабин (вж. точка 4.3). При пациенти с неразпознат дефицит на DPD, лекувани с капецитабин, могат да се появят животнозастрашаващи токсични ефекти, проявяващи се като остро предозиране (вж. точка 4.9). В случай на остра токсичност от степен 2-4, лечението трябва да се прекрати незабавно до отзвучаване на наблюдаваната токсичност. Трайно преустановяване трябва да се обмисли въз основа на клиничната оценка на началото, продължителността и тежестта на наблюдаваните токсични прояви.

*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:* Капецитабин може да предизвика тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Приложението на капецитабин трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които получат тежка кожна реакция по време на лечението.

*Помощни вещества.* Тъй като този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество безводна лактоза, той не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени състояния на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

#### **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

*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 настъпват през първите няколко дни до няколко месеца от началото на терапията с капецитабин, а в няколко случая – през първия месец след спиране на капецитабин. В едно клинично проучване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин, лечението с капецитабин е увеличило AUC на S-варфарин с 57 %, като стойностите на INR са се увеличили с 91 %. Тъй като метаболизмът 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/фолиева киселина:* проучване върху комбинираното прилагане 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 3000 mg/m<sup>2</sup> на ден и само 2000 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.

*Соривудин и негови аналози:* описано е клинично значимо взаимодействие “лекарство-лекарство” между соривудин и 5-FU, което е резултат от инхибиране на дихидропиримидин дехидрогеназата от соривудин. Това взаимодействие, което води до повишаване на токсичността на флуоропиримидин, е потенциално фатално. Поради това капецитабин не трябва да се прилага едновременно със соривудин или с негови химически сродни аналози като бривудин (вж. точка 4.3). Трябва да има поне 4-седмичен период на изчакване между края на лечението със соривудин или химически сродните му аналози като бривудин, и началото на лечението с капецитабин.

*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 имало 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 прилагане на алопуринол и капецитабин трябва да се избягва.

*Интерферон алфа:* максималната поносима доза (MTD) на капецитабин е 2000 mg/m<sup>2</sup> на ден, когато се комбинира с интерферон алфа-2а (3 MIU/m<sup>2</sup> дневно) в сравнение с 3000 mg/m<sup>2</sup> на ден, когато капецитабин се прилага самостоятелно.

*Лъчетерапия:* MTD на капецитабин, приложен самостоятелно по интермитентна схема, е 3000 mg/m<sup>2</sup> на ден, докато при комбиниране с лъчетерапия при рак на дебелото черво MTD на капецитабин е 2000 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 лъчетерапия.

*Оксалиплатин:* 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 оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб.

*Бевацизумаб:* не е наблюдаван клинично значим ефект на бевацизумаб върху фармакокинетичните показатели на капецитабин или неговите метаболити при наличие на оксалиплатин.

#### Взаимодействие с храна

При всички клинични изпитвания пациентите са били инструктирани да приемат капецитабин до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега данни за безопасност и ефикасност се основават на прилагане с храна, се препоръчва капецитабин да се приема с храна. Прилагането с храна намалява скоростта на абсорбция 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 трябва да се използва ефективен метод за контрацепция.

### Бременност

Няма клинични изпитвания на капецитабин при бременни жени; може обаче да се предположи, че е възможно капецитабин да увреди фетуса, ако се приложи при бременни. При проучвания на репродуктивната токсичност при животни прилагането 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 лактиращи мишки са установени значителни количества капецитабин и негови метаболити в млякото. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с капецитабин.

### Фертилитет

Липсват 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 контрол на раждаемостта, за да избегнат забременяване за периода на проучването и за приемлив последващ период.

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

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

Капецитабин повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Капецитабин може да предизвика замаяване, умора и гадене.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на капецитабин се основава на данни от над 3000 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 клинични изпитвания, включително дизайн на изпитванията и основните резултати по отношение на ефикасността.

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

### Таблично резюме на нежеланите 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 ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$

до <1/1 000), 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 изпитвания, включващи над 1900 пациенти (изпитвания M66001, SO14695 и SO14796). НЛР са включени в съответната група по честота в зависимост от общата честота от сборния анализ.

Таблица 4 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с капецитабин

Телесна система	Много чести  Всички степенни	Чести  Всички степенни	Нечести  Тежки и/или животозастрашаващи и (степен 3-4) или считани за клинично значими	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
Инфекции и инфестации	-	Херпесвирусна инфекция, Назофарингит, Инфекция на долните дихателни пътища	Сепсис, Инфекция на пикочните пътища, Целулит, Тонзилит, Фарингит, Орална кандидоза, Грип, Гастроентерит, Гъбична инфекция, Инфекция, Зъбен абсцес	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	-	-	Липом	
Нарушения на кръвта и лимфната система	-	Неутропения, Анемия	Фебрилна неутропения, Панцитопения, Гранулоцитопения, Тромбоцитопения, Левкопения, Хемолитична анемия, Повишение на Международното нормализирано съотношение (INR)/удължаване на протромбиновото време	
Нарушения на имунната система	-	-	Свръхчувствителност	
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Дехидратация, Намалено тегло	Диабет, Хипокалиемия, Нарушения на апетита, Малнутриция, Хипертриглицеридемия	
Психични нарушения	-	Безсъние, Депресия	Състояние на объркване, Пристъпи на паника, Потиснато настроение, Намаление на либидото	
Нарушения на нервната система	-	Главоболие, Летаргия, Замайване,	Афазия, Нарушение на паметта, Атаксия, Синкоп, Нарушения в	Токсична левкоенцефалопатия (много редки)



Телесна система	Много чести  Всички степенни	Чести  Всички степени	Нечести  Тежки и/или животозастрашаващи и (степен 3-4) или считани за клинично значими	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
		Парестезия, Дизгеузия	равновесието, Сетивни нарушения, Периферна невропатия	
Нарушения на очите	-	Засилено сълзотечение, Конюнктивит, Очно дразнене	Намалена зрителна острота, Диплопия	Стеноза на слъзния канал (редки), Нарушения на роговицата (редки), Кератит (редки), Точковиден кератит (редки)
Нарушения на ухото и лабиринта	-	-	Вертиго, Болка в ушите	
Сърдечни нарушения	-	-	Нестабилна ангина, Ангина пекторис, Миокардна исхемия, Предсърдно мъждене, Аритмия, Тахикардия, Синусова тахикардия, Сърцебиене	Камерно мъждене (редки), Удължаване на QT интервала (редки), Torsade de pointes (редки), Брадикардия (редки), Вазоспазм (редки)
Съдови нарушения	-	Тромбофлебит	Тромбоза на дълбоките вени, Хипертония, Петехии, Хипотония, Горещи вълни, Студени крайници	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	-	Диспнея, Епистаксис, Кашлица, Ринорея	Белодробен емболизъм, Пневмоторакс, Хемоптиза, Астма, Диспнея при усилие	
Стомашно- чревни нарушения	Диария, Повръщане, Гадене, Стоматит, Коремна болка	Стомашно-чревен кръвоизлив, Запек, Болка в горните отдели на корема, Диспепсия, Метеоризъм, Сухота в устата	Чревна обструкция, Асцит, Ентерит, Гастрит, Дисфагия, Болка в долните отдели на корема, Езофагит, Коремна дискомфорт, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Колит, Кръв във фекалиите	
Хепатобилиарни нарушения	-	Хипербилирубинем ия, Отклонения в чернодробните функционални тестове	Жълтеница	Чернодробна недостатъчност (редки), Холестатичен хепатит (редки)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на палмарно- плантарна еритро- дизестезия	Обрив, Алопеция, Еритема, Суха кожа, Сърбеж, Хиперпигментация на кожата, Макуларен обрив, Десквамация на кожата, Дерматит,	Мехури, Язва на кожата, Обрив, Уртикария, Реакция на фоточувствителност, Палмарна еритема, Подуване на лицето, Пурпура, Синдром на радиационната памет	Кожен лупус еритематозус (редки), Тежки кожни реакции, като синдром на Stevens- Johnson и токсична епидермална некролиза (много

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Нечести <i>Тежки и/или животозастрашаващи (степен 3-4) или считани за клинично значими</i>	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
		Нарушение на пигментацията, Нарушения на ноктите		редки) (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	-	Болка в крайниците, Болка в гърба, Артралгия	Подуване на ставите, Болка в костите, Болка на лицето, Мускулно-скелетна скованост, Мускулна слабост	
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	-	-	Хидронефроза, Инконтиненция на урината, Хематурия, Никтурия, Повишение на креатинина в кръвта	
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	-	-	Вагинален кръвоизлив	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Умора, Астенция	Пирексия, Периферен оток, Неразположение, Болка в гърдите	Оток, Студени тръпки, Грипоподобно заболяване, Ригор, Повишение на телесната температура	

Капецитабин при комбинирана терапия:

В таблица 5 са изброени НЛР, свързани с употребата на капецитабин, прилаган в комбинация с различни схеми на химиотерапия при множество показания, основаващи се на данни за безопасност от над 3000 пациенти. НЛР са включени в съответната група по честота (много чести или чести) според най-високата честота, наблюдавана в някое от големите клинични изпитвания, и са добавени само когато са наблюдавани **в допълнение към** тези, отбелязани при монотерапия с капецитабин или са наблюдавани с **по-висока честота** в сравнение с монотерапия с капецитабин (вж. таблица 4). Нечестите НЛР, съобщени при комбинирана терапия с капецитабин, съответстват на НЛР, съобщени при монотерапия с капецитабин или при монотерапия с лекарствения продукт от комбинацията (по литературни данни и/или от съответната Кратка характеристика на продукта).

Някои от НЛР са реакции, наблюдавани често при лекарствен продукт от комбинацията (напр. периферна сензорна невропатия при доцетаксел или оксалиплатин, хипертония, наблюдавана при бевацизумаб). Не може обаче да се изключи обостряне при терапия с капецитабин.

Таблица 5 Обобщение на НЛР, свързани с терапията с капецитабин, 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 монотерапията с капецитабин

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
<i>Инфекции и инфестации</i>	-	Херпес зостер, Инфекция на пикочните пътища, Орална кандидоза, Инфекция на горните	

<b>Телесна система</b>	<b>Много чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Чести</b> <i>Всички степени</i>	<b>Редки/Много редки</b> <b>(Постмаркетингов опит)</b>
		дихателни пътища, Ринит, Грип, +Инфекция, Херпес на устата	
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	+Неутропения, +Левкопения, +Анемия, +Неутропенична треска, Тромбоцитопения	Потискане на костния мозък, +Фебрилна неутропения	
<i>Нарушения на имунната система</i>	-	Свръхчувствителност	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	Намален апетит	Хипокалиемия, Хипонатриемия, Хипомагнезиемия, Хипокалциемия, Хипергликемия	
<i>Психични нарушения</i>	-	Нарушение на съня, Тревожност	
<i>Нарушения на нервната система</i>	Парестезия, Дизестезия, Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Дизгеузия, Главоболие	Невротоксичност, Тремор, Невралгия, Реакция на свръхчувствителност, Хипоестезия	
<i>Нарушения на очите</i>	Засилено сълзотечение	Зрителни нарушения, Сухота в очите, Болка в очите, Увреждане на зрението, Замъглено зрение	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	-	Шум в ушите, Понижение на слуха	
<i>Сърдечни нарушения</i>	-	Предсърдно мъждене, Миокардна исхемия/инфаркт	
<i>Съдови нарушения</i>	Оток на долните крайници, Хипертония, +Емболизъм и тромбоза	Зачервяване на лицето, 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>	Запек, Диспепсия	Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт, Язви в устата, Гастрит, Раздуване на корема, Гастро-езофагеална рефлуксна болест, Болки в устата, Дисфагия, Ректален кръвоизлив, Болка в долната част на корема, Дизестезия на устата, Парестезия на устата, Хипоестезия на устата, Абдоминален дискомфорт	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	-	Нарушение на чернодробната функция	
<i>Нарушения на кожата и ноктите</i>	Алопеция, Нарушения на ноктите	Хиперхидроза, Еритематозен обрив,	

Телесна система	Много чести <i>Всички степени</i>	Чести <i>Всички степени</i>	Редки/Много редки (Постмаркетингов опит)
подкожната тъкан		Уртикария, Нощни изпотявания	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците	Болка в челюстта, Мускулни спазми, Тризмус, Мускулна слабост	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	-	Хематурия, Протеинурия, Намален бъбречен креатининов клирънс, Дизурия	Остра бъбречна недостатъчност в резултат на дехидратация (редки)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, Слабост, +Летаргия, Температурна непоносимост	Възпаление на лигавиците, Болка в крайниците, Болка, Студени тръпки, Гръдна болка, Грипоподобно заболяване, +Фебрилитет, Реакция, свързана с инфузията, Реакция на мястото на инжектиране, Болка на мястото на инфузията, Болка на мястото на инжектиране	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	-	Контузия	

<sup>+</sup> За всеки термин, честотата се основава на НЛР от всички степени. За термините, отбелязани с “+”, честотата се основава на НЛР степен 3-4. НЛР са включени според най-високата честота, наблюдавана по време на някои от големите комбинирани клинични изпитвания.

#### Описание на избрани нежелани реакции

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

За капецитабин в доза 1250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 53 % до 60 % по време на клиничните изпитвания с капецитабин като монотерапия (обхващащи изпитвания като адювантна терапия при рак на дебелото черво, лечение на метастазирал колоректален карцином и лечение на рак на млечната жлеза). Честота от 63 % е наблюдавана в рамото на капецитабин/доцетаксел при лечение на метастазирал рак на млечната жлеза. За капецитабин в доза 1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно на дни 1 до 14 през 3 седмици, е наблюдаван СРК от всички степени с честота от 22 % до 30 % при комбинираната терапия с капецитабин.

Мета-анализ на 14 клинични изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани 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), показва, че СРК (всички степени) възниква при 2066 (43 %) пациенти след медианно време от 239 дни [95 % CI 201, 288] след началото на терапията с капецитабин. При всички комбинирани изпитвания следните ковариати са 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 изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години), женски пол и добър статус по ECOG на изходно ниво (0 спрямо  $\geq 1$ ).

#### Диария (вж. точка 4.4)

Капецитабин може да индуцира диария, което е наблюдавано при до 50 % от пациентите.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания следните ковариати са 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 изпитването (седмици), увеличаване на възрастта (с увеличения от 10 години) и женски пол. Следните ковариати са статистически значимо свързани с намален риск от развитие на диария: увеличаване на кумулативната доза на капецитабин ( $0,1 * \text{kg}$ ) 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 свързани с капецитабин като монотерапия и се основават на сборен анализ от данните за безопасност при 7 клинични изпитвания, включващи 949 пациенти (2 изпитвания фаза III и 5 клинични изпитвания 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 изпитвания, енцефалопатия също е свързана с употребата на капецитабин като монотерапия с честота под 0,1 %.

#### Специални популации

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

Анализът на данните за безопасност при пациенти  $\geq 60$ -годишна възраст, лекувани с капецитабин като монотерапия, и анализът при пациенти, лекувани с комбинирана терапия капецитабин плюс доцетаксел, показва 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 пациентите  $\geq 60$  години, лекувани с капецитабин плюс доцетаксел, се наблюдават също и повече случаи на оттегляне от лечението поради, нежелани реакции в сравнение с пациенти  $< 60$  години.

Резултатите от мета-анализ на 14 клинични изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания увеличаването на възрастта (с увеличения от 10 години) е 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 изпитвания с данни от над 4700 пациенти, лекувани с капецитабин, показват, че при всички комбинирани изпитвания женският пол е 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, лекувани с капецитабин като монотерапия (при колоректален карцином), показва 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 потискане на костния мозък. Терапевтичното 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, пиримидинови аналози, 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 на 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 дезоксиуридиловата 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 лишаването от ДНК и РНК са най-изразени в тези клетки, които пролиферират по-бързо и които метаболизират 5-FU с 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 изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадий III (С по Dukes) подкрепят употребата на

капецитабин при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване ХАСТ; М66001). При това изпитване 1987 пациенти са били рандомизирани за лечение с капецитабин (1250 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> левковорин i.v., последван от 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU болус i.v., 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 заболяване 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 заболяване и обща преживяемост са показали рисковите 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. Медианата на проследяване по време на анализа е била 6,9 години. При предварително планиран мултивариантен Cox анализ е 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, лимфни възли на изходно ниво и страна. Доказано е, че в цялата рандомизирана популация капецитабин превъзхожда 5FU/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 изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво в стадий III (Dukes' C) подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с оксалиплатин (XELOX) като адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично изпитване N016968). В това клинично изпитване, 944 пациенти са рандомизирани за 3 цикъла на лечение в продължение на 24 седмици с капецитабин (1000 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за 2 седмици, последвано от 1 седмица период на почивка) в комбинация с оксалиплатин (130 mg/m<sup>2</sup> интравенозна инфузия в продължение на 2 часа в ден 1 през 3 седмици); 942 пациенти са рандомизирани за получаване на болус 5-FU и левковорин. При първичния анализ за DFS при ИТТ популацията е 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 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 показва 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 изпитване 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 ИТТ популацията.

#### Монотерапия с капецитабин при метастазирал колоректален карцином

Данните от две многоцентрови, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза III с идентичен дизайн (S014695; S014796) подкрепят прилагането на капецитабин като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. При тези клинични изпитвания са били рандомизирани 603 пациенти за лечение с капецитабин (1250 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно за две седмици, последвани от едноседмична почивка, прилагани като триседмични цикли). Други 604 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU и левковорин (схема на лечение на Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> левковорин i.v., последван от 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU болус i.v., 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. Медианата на времето до прогресиране е била 140 дни (за капецитабин) срещу 144 дни (схема на лечение на Mayo). Медианата на времето преживяемост е била 392 дни (за капецитабин) срещу 391 дни (схема на лечение на Mayo). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с капецитабин при колоректален карцином в сравнение с комбинираните схеми на лечение от първа линия.

Комбинирана терапия при лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином (МКРК)

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16966) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатин или в комбинация с оксалиплатин и бевацизумаб за лечение от първа линия на метастазирал колоректален карцином. Изпитването се състои от две части: начална част с 2 рамена, в която 634 пациенти са рандомизирани в две групи с различно лечение, включващо XELOX или FOLFOX-4, и последваща 2x2 факторна част, при която 1401 пациенти са рандомизирани в четири групи с различно лечение, включващи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб и FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Вижте в таблица 6 схемите на лечение.

Таблица 6 Схеми на лечение при изпитване NO16966 (МКРК)

	Лечение	Начална доза	Схема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + бевацизумаб	Оксалиплатин	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ч.	Оксалиплатин на ден 1-ви, през 2 седмици
	Левковорин  5-флуороурацил	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ч.  400 mg/m <sup>2</sup> i.v. болус, последвано от 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 ч.	Левковорин в дни 1-ви и 2-ри, през 2 седмици  5-флуороурацил i.v. болус/инфузия, всеки на ден 1-ви и 2-ри, през 2 седмици
	Плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди FOLFOX-4, през 2 седмици
XELOX или XELOX+ бевацизумаб	Оксалиплатин	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ч.	Оксалиплатин на ден 1-ви, през 3 седмици
	Капецитабин	1000 mg/m <sup>2</sup> перорално два пъти дневно	Капецитабин перорално два пъти дневно за 2 седмици (последвано от 1 седмица без лечение)
	Плацебо или бевацизумаб	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min.	Ден 1-ви, преди XELOX, през 3 седмици
5-флуороурацил: i.v. болусна инжекция веднага след левковорин			

При общото сравнение е доказана не по-малка ефикасност 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 заложено сравнение между XELOX плюс бевацизумаб срещу FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. При сравняването на лекуваната подгрупа XELOX плюс бевацизумаб има 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 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 (PFS) с лечение, обаче, не потвърждава резултатите от общия анализ на PFS и общата преживяемост (OS): коефициент на риск на XELOX спрямо FOLFOX-4 е 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 PFS с лечение, не е намерено пълно обяснение на този резултат.



Таблица 7 Ключови резултати от неинфериорния анализ на ефикасността при клинично изпитване NO16966

<b>ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ</b>			
<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT***: N=1017)</b>		<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT***: N= 1017)</b>	
<b>Популация</b>	<b>Медиана на времето до събитието (дни)</b>		<b>Коефициент на риск (97,5% CI)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 1 ГОДИНА</b>			
<b>Популация</b>	<b>Медиана на времето до събитието (дни)</b>		<b>Коефициент на риска (97,5% CI)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP= популацията пациенти, отговарящи на критериите за включване в клиничното изпитване; \*\*ITT= intent-to-treat популация

В едно рандомизирано, контролирано клинично изпитване 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 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) (XELIRI), 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 клинични изпитвания 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 изпитване (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 двойносляпо 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 двойносляпо лечение с целекоксиб или плацебо. Медианите на PFS и ОС са били по-малки за XELIRI срещу FOLFIRI (PFS 5,9 срещу 9,6 месеца и ОС 14,8 срещу 19,9 месеца), в допълнение на което е 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 изпитвания, за да предоставят общ анализ на рандомизираните изпитвания, 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 изпитване (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 изпитване 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 за проучване AIO KRK

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

Комбинирана терапия при лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином  
 Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III (NO16967) подкрепят прилагането на капецитабин в комбинация с оксалиплатин за лечение от втора линия на метастазирал колоректален карцином. В това изпитване 627 пациенти с метастазирал колоректален карцином, които преди това са лекувани с иринотекан в комбинация със схема за приложение на флуоропиримидин като лечение от първа линия, са рандомизирани за лечение с XELOX или FOLFOX-4. За схемата на прилагане на XELOX и FOLFOX-4 (без добавяне на плацебо или бевацизумаб) направете справка в 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 клинично изпитване NO16967

<b>ПЪРВИЧЕН АНАЛИЗ</b>			
	<b>XELOX</b> (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	<b>FOLFOX-4</b> (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
<b>Популация</b>	<b>Медиана на времето до събитието (дни)</b>		<b>Коефициент на риск (95% CI)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>ДОПЪЛНИТЕЛНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ ОТ 6 МЕСЕЦА</b>			
<b>Популация</b>	<b>Медиана на времето до събитието (дни)</b>		<b>Коефициент на риска (95% CI)</b>
<b>Показател: Преживяемост без прогресиране на заболяването</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Показател: Обща преживяемост</b>			
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 изпитване фаза III при пациенти с авансирал карцином на стомаха подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (M17032). В това изпитване 160 пациенти са рандомизирани за лечение с капецитабин ( $1000 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 7-дневен период на почивка) и цисплатин ( $80 \text{ mg/m}^2$  под формата на 2-часова инфузия през 3 седмици). Общо 156 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU ( $800 \text{ mg/m}^2$  дневно, продължителна инфузия в дни 1-ви до 5-ти през 3 седмици) и цисплатин ( $80 \text{ mg/m}^2$  под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици). Резултатите от лечението с капецитабин в комбинация с цисплатин са били не по-лоши от лечението с 5-FU в комбинация с цисплатин по отношение на преживяемостта без прогресиране на заболяването при анализа според протокола (коефициент на риск 0,81; 95 % CI 0,63 – 1,04). Медианата на преживяемост без прогресиране на заболяването е била 5,6 месеца (капецитабин + цисплатин) срещу 5,0 месеца (5-FU + цисплатин). Коефициентът на риск за продължителността на преживяемост (обща преживяемост) е подобен на коефициента на риска за преживяемост без прогресиране на заболяването (коефициент на риск 0,85; 95 % CI 0,64 – 1,13). Медианата на продължителност на преживяемостта е била 10,5 месеца (капецитабин + цисплатин) срещу 9,3 месеца (5-FU + цисплатин).

Данните от едно рандомизирано, многоцентрово проучване фаза III, сравняващо лечението с капецитабин с 5-FU и оксалиплатин с цисплатин при пациенти с авансирал карцином на стомаха, подкрепят употребата на капецитабин като лечение от първа линия при авансирал карцином на стомаха (REAL-2). В това изпитване, 1002 пациенти са рандомизирани при 2x2 факторен дизайн за лечение в едно от следните 4 рамена:

- ECF: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатин ( $60 \text{ mg/m}^2$  под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- ECX: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), цисплатин ( $60 \text{ mg/m}^2$  под формата на двучасова инфузия на ден 1-ви през 3 седмици) и капецитабин ( $625 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно, непрекъснато).
- EOF: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатин ( $130 \text{ mg/m}^2$ , приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и 5-FU ( $200 \text{ mg/m}^2$  дневно, прилаган като продължителна инфузия през централен източник).
- EOX: епирубицин ( $50 \text{ mg/m}^2$  като болусна инжекция на ден 1-ви през 3 седмици), оксалиплатин ( $130 \text{ mg/m}^2$ , приложен под формата на 2-часова инфузия на ден 1-ви през три седмици) и капецитабин ( $625 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно, непрекъснато).

Първичните анализи на ефикасността в популацията според протокола показва 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 **оксалиплатин спрямо** схемите на лечение, основаващи се на цисплатин (коефициент на риск 0,92; 95 % CI 0,80 - 1,1). Медианата на 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. Медианата на 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 оксалиплатин.

Капецитабин е прилаган също и в комбинация с оксалиплатин за лечение на авансирал карцином на стомаха. Проучванията 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 изпитвания (клинични изпитвания 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

3074 пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Медианата на време на обща преживяемост е 703 дни (95 % CI: 671; 745) при пациенти, лекувани със схеми на то лечение, съдържащи капецитабин, и 683 дни (95 % CI: 646; 715) при пациенти, лекувани със схеми на лечение, съдържащи 5-FU. Коефициентът на риск за обща преживяемост е 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.

#### Рак на млечната жлеза

##### Комбинирана терапия с капецитабин и доцетаксел при локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза

Данните от едно многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят употребата на капецитабин в комбинация с доцетаксел за лечение на пациентки с локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия, включваща антрациклини. В това изпитване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с капецитабин ( $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно за две седмици, последвано от едноседмичен период на почивка, и доцетаксел  $75 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение с доцетаксел самостоятелно ( $100 \text{ mg/m}^2$  под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията капецитабин + доцетаксел ( $p = 0,0126$ ). Медианата на 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 ( $p < 0,0001$ ). Медианата на времето 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 изпитвания 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 продължаването на лечението с антрациклини не е показано. В тези изпитвания общо 236 пациенти са били лекувани с капецитабин ( $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на две седмици, последвани от едноседмичен период на почивка). Общата степен на обективния отговор (по преценка на изследователя) е била 20 % (за първото изпитване) и 25 % (за второто изпитване). Медианата на времето до прогресиране е била 93 дни и 98 дни. Медианата на преживяемост е била 384 дни и 373 дни.

#### Всички показания

Мета-анализ на 14 клинични изпитвания с данни от над 4700 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), показва, че пациенти на капецитабин, които развиват синдром ръка-крак (СРК), имат по-продължителна обща преживяемост в сравнение с пациентите, които не развиват 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 провеждане на проучвания с референтния лекарствен продукт, съдържащ капецитабин във всички подгрупи на педиатричната популация при аденокарцином на колон и ректум, стомашен аденокарцином и карцином на гърдата за всички възрасти на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за допълнителна информация за употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капецитабин е изследвана в дозовия диапазон от 502 – 3514 mg/m<sup>2</sup>/ден. Параметрите на капецитабин, 5'-дезоксидезокси-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезоксидезокси-5-флуороуридин (5'-DFUR), определени на първия и на четирнадесетия 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 намаляване 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 mg/m<sup>2</sup>, приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации (C<sub>max</sub> в µg/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<sub>max</sub> в часове) е било 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 и 3,34. Стойностите на AUC<sub>0-8</sub> в µg•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 бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-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<sub>1/2</sub> в часове) на капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е 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 като непроменен капецитабин.

### Комбинирана терапия

Клинични изпитвания 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  $1250 \text{ mg/m}^2$  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 фармакокинетично проучване при онкоболни с леко до умерено 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 (46 %) пациенти на възраст 65 години и по-възрастни, е показал, че възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се увеличава с възрастта (20 % увеличение на възрастта води до 15 % нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбречната функция.

*Етнически фактори:* След перорално приложение на  $825 \text{ mg/m}^2$  капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни японски пациенти ( $n = 18$ ) са имали с около 36 % по-ниска  $C_{max}$  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  $C_{max}$  и 34 % по-ниска AUC на FBAL от белите пациенти. Клиничното значение на тези разлики е неизвестно. Не са наблюдавани значими разлики в експозицията на другите метаболити (5'-DFUR, 5'-DFUR и 5-FU).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучванията за токсичност при многократно приложение, ежедневното перорално приложение на капецитабин на маймуни *supimus* и на мишки, е довело до токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоетична 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 токсичен за черния дроб и за ЦНС. Сърдечносъдова токсичност (напр. удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни *supimus* след интравенозно въвеждане ( $100 \text{ mg/kg}$ ), но не и след многократно перорално приложение ( $1379 \text{ mg/m}^2$  на ден).

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

При стандартните проучвания 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, при едно 13-седмично проучване 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 проучвания за тератогенност и ембриотоксичност при 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 има кластогенен ефект върху човешки лимфоцити (*in vitro*) и показва положителна тенденция при микронуклеус-тест на костен мозък от мишки (*in vivo*).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Ядро на таблетката:

талк (E553b)  
безводна лактоза  
кроскармелоза натрий (E468)  
хипромелоза (E464)  
микрористална целулоза (E460)  
магнезиев стеарат (E572)

#### Обвивка на таблетката:

хипромелоза (E464)  
титанов диоксид (E171)  
лактоза монохидрат  
макрогол  
жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).

### **6.2 Несъвместимости**

Не приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

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

A1/A1 блистер съдържащ 10 филмирани таблетки. Всяка картонена опаковка съдържа 120 филмирани таблетки (12 блистера по 10 таблетки).

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

Няма специални изисквания.



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

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

EU/1/13/831/002

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

Дата на първо разрешаване: 21 юни 2013 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. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

## **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**

Към момента на издаване на разрешението за употреба не се изисква подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт. Притежателят на разрешението за употреба, обаче, трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт, ако продуктът е включен в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван 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**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

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

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Капецитабин SUN 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 и безводна лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

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

60 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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 не се съхранява над 25°C

**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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

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

EU/1/13/831/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Капецитабин SUN 150 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Капецитабин SUN 150 mg филмирани таблетки  
капецитабин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**



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

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Капецитабин SUN 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 и безводна лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

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

120 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ 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 не се съхранява над 25°C

**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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

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

EU/1/13/831/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Капецитабин SUN 500 mg филмирани таблетки

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Капецитабин SUN 500 mg филмирани таблетки  
капецитабин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Капецитабин SUN 150 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 лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Капецитабин SUN и за какво се използва

Капецитабин SUN принадлежи към група лекарства наречени цитостатици, които спират растежа на раковите клетки. Капецитабин SUN съдържа капецитабин, който сам по себе си не е цитостатик. След като се резорбира от организма, той се превръща в активно противораково лекарство (повече в туморната тъкан, отколкото в нормалните тъкани).

Капецитабин SUN се използва за лечение на рак на дебелото черво, правото черво, стомаха или млечната жлеза.

Освен това Капецитабин SUN се използва за предотвратяване на нова поява на рак на дебелото черво след пълното му остраняване с операция.

Капецитабин SUN може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства.

#### 2. Какво трябва да знаете преди да приемете Капецитабин SUN

##### Не приемайте Капецитабин SUN

- 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 сте алергични към капецитабин,
- ако сте имали тежки реакции към лечение с “флуоропиримидини” (група противоракови лекарства като флуороурацил),
- ако сте бременна или кърмите,
- ако имате силно намалени нива на белите кръвни клетки или тромбоцитите в кръвта (левкопения, неутропения или тромбоцитопения),
- ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми,
- ако знаете, че имате недостиг на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), участващ в метаболизма на урацил и тимин, или
- ако се лекувате сега или сте били лекувани през последните 4 седмици с бривудин, соривудин или сходни класове вещества като част от лечението за херпес зостер инфекция (варицела или херпес зостер).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Кажете на Вашия лекар преди да приемете Капецитабин SUN, ако:

- имате чернодробни или бъбречни заболявания
- имате или сте имали сърдечни проблеми (например неравномерна сърдечна дейност или болка в гърдите, челюстта или гърба, получени при физически усилия и дължащи се на проблеми с кръвоснабдяването на сърцето)
- имате мозъчно заболяване (например рак, който се е разпространил в мозъка или увреждания на нервите (невропатия)
- дисбаланс на калций (установено с изследвания на кръвта)
- имате диабет
- в резултат на тежко гадене и повръщане не можете да задържите храна или вода
- имате диария
- сте обезводнени или се обезводнявате
- имате дисбаланс на йоните в кръвта (електролитен дисбаланс установен с изследвания)
- имате анамнеза за очни проблеми, тъй като ще имате нужда от допълнително наблюдение на Вашите очи
- имате тежки кожни реакции.

*Дефицит на DPD:* Дефицитът на DPD е рядко състояние, което е налице при раждането и което обикновено не се свързва със здравословни проблеми, освен ако не приемате някои лекарства. Ако имате неразпознат дефицит на DPD и приемате Капецитабин SUN, може да получите нежелани реакции описани в точка 4 в тежка форма. 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 SUN не е показан при деца и юноши. Не давайте Капецитабин SUN на деца и юноши.

### **Други лекарства и Капецитабин SUN**

Преди да започнете лечението, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства, включително и такива, които се отпускат без рецепта. 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. Трябва да сте особено предпазливи,

ако приемате което и да е от следните лекарства:

- за лечение на подагра (алопуринол),
- лекарства, разреждащи кръвта (кумарин, варфарин),
- някои противовирусни лекарства (соривудин и бривудин),
- лекарства за припадъци или треперене (фенитоин),
- лекарство за лечение на рак (интерферон алфа),
- лъчетерапия и някои лекарства използвани за лечение на рак (фолинова киселина, оксалиплатин, бевацизумаб, цисплатин, иринотекан),
- лекарства използвани за лечение на дефицит на фолиева киселина.

### **Капецитабин SUN с храна и напитки**

Трябва да приемате Капецитабин SUN не по-късно от 30 минути след хранене.

### **Бременност и кърмене**

Преди началото на лечението трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна, ако мислите че може би сте бременна или планирате бременност.

Вие не трябва да приемате Капецитабин SUN, ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна.

Пациентите, които приемат Капецитабин SUN, трябва да прилагат ефективни контрацептивни мерки.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Капецитабин SUN.

Преди приемането на което и да е лекарство трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

### **Шофиране и работа с машини**

Капецитабин SUN може да причини чувство на замаяност, гадене или умора. Поради това Капецитабин SUN би могъл да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини. Не шофирайте, ако се чувствате замаяни, ако Ви се гади или се чувствате уморени след прием на това лекарство.

### **Капецитабин SUN съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате Капецитабин SUN**

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 прилагането на противоракови лекарства.

Капецитабин SUN таблетки трябва да се **поглъщат цели, с вода и в рамките на 30 минути след хранене.**

Вашият лекар ще Ви предпише доза и режим на лечение, които са подходящи за Вас. Дозата на Капецитабин SUN се определя в зависимост от повърхността на тялото Ви. Изчислява се като се имат предвид височината и телесното Ви тегло. 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.

Капецитабин SUN таблетки обичайно се приемат в продължение на 14 дни, последвано от 7 дни период на почивка (не се приемат таблетки). Този 21-дневен период е един терапевтичен цикъл.

В 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).

Вашият лекар ще Ви каже каква доза трябва да вземате, кога да я вземате и колко дълго трябва да я вземате.

Вашият лекар може да Ви предложи комбинация от таблетките от 150 mg и 500 mg за всяка доза.

- Приемайте таблетките **сутрин и вечер**, както е предписано от Вашия лекар.
- Вземайте таблетките **в рамките на 30 минути след хранене** (закуска и вечеря).
- Важно е да приемате Вашето лекарство така, както е предписано от Вашия лекар.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Капецитабин SUN**

Обадете се на Вашия лекар колкото е възможно по-скоро, преди да сте взели следващата доза. Ако вземете много повече от необходимата доза капецитабин, Вие може да получите следните нежелани реакции: гадене или повръщане, диария, възпаление или разязвяване на червата или устата, болка или кървене от тънките черва или стомаха, или потискане на костния мозък (намаляване броя на някои видови клетки в кръвта). Ако получите който и да е от тези симптоми, обадете се веднага на Вашия лекар.

### **Ако сте пропуснали да приемете Капецитабин SUN**

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

### **Ако сте спрели приема на Капецитабин SUN**

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 Капецитабин SUN незабавно и се свържете с Вашия лекар, ако се появи някой от тези симптоми:

- **Диария:** ако имате увеличаване на броя на изхожданията с 4 или повече 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-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 болезнен червен или лилав обрив, който се разпространява, и започнат да се появяват мехури и/или други лезии по лигавиците (напр. уста и устни), особено ако преди сте имали фоточувствителност, инфекции на дихателните пътища (напр. бронхит) и/или треска.

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.

В допълнение на горното, когато Капецитабин SUN се използва самостоятелно, много чести 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 Капецитабин SUN. 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 на броя на белите или червените кръвни клетки (наблюдавано при изследвания),
- дехидратация, загуба на тегло,
- безсъние (инсомния), депресия,
- главоболие, сънливост, замаяност, необичайни усещания по кожата (изтръпване или мравучкане), промени във вкуса,
- дразнене в окото, увеличено съзвотделяне, 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 дихателната система (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 (осезанието),
- 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, коремна дискомфорт, киселини (връщане 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.

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

- стеснение или запушване на слъзния канал (стеноза на слъзния канал),
- чернодробна недостатъчност,
- възпаление, водещо до нарушена функция или запушване на жлъчната секрция (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. 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 Капецитабин SUN**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка или блистера, след “Годен до:”

Да не се съхранява над 25°C.

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

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

Какво съдържа Капецитабин SUN

- Активното вещество е капецитабин. Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg капецитабин.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: талк (E553b), безводна лактоза, кроскармелоза натрий (E468), хипромелоза (E464), микрокристална целулоза (E460), магнезиев стеарат (E572).
  - Обвивка на таблетката: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат, макрогол, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172).

### **Как изглежда Капецитабин SUN и какво съдържа опаковката**

Капецитабин SUN 150 mg филмирани таблетки са светло прасковени на цвят, овални, двойноизпъкнали, с размери, с надпис „150” от едната страна и без надпис от другата страна.

Всяка опаковка съдържа 60 филмиранитаблетки (6 блистера по 10 таблетки).

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/  
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**  
Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/  
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/  
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/  
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Paises Baixos/  
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna  
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./  
+31 (0)23 568 5501

### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Kandelstrasse 7  
79199 Kirchzarten  
Deutschland  
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

### **España**

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.  
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13

Mataro, 08302  
Barcelona  
España  
tel. +34 93 798 02 85

**France**

Sun Pharmaceuticals France  
34, Rue Jean Mermoz  
78600 Maisons Laffitte  
France  
tel. +33 1 39 62 10 24

**Italia**

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.  
Via Luigi Rizzo, 8  
I-20151 – Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**United Kingdom**

Sun Pharmaceuticals UK Limited  
4100 Park Approach  
Thorpe Park  
Leeds  
LS15 8GB  
United Kingdom  
tel. +44 (0) 113 397 08 70

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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

## Листовка: информация за пациента

### Капецитабин SUN 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 лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

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

#### 1. Какво представлява Капецитабин SUN и за какво се използва

Капецитабин SUN принадлежи към група лекарства наречени цитостатици, които спират растежа на раковите клетки. Капецитабин SUN съдържа капецитабин, който сам по себе си не е цитостатик. След като се резорбира от организма, той се превръща в активно противораково лекарство (повече в туморната тъкан, отколкото в нормалните тъкани).

Капецитабин SUN се използва за лечение на рак на дебелото черво, правото черво, стомаха или млечната жлеза.

Освен това Капецитабин SUN се използва за предотвратяване на нова поява на рак на дебелото черво след пълното му остраняване с операция.

Капецитабин SUN може да се използва самостоятелно или в комбинация с други лекарства.

#### 2. Какво трябва да знаете преди да приемете Капецитабин SUN

##### Не приемайте Капецитабин SUN

- 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 сте алергични към капецитабин
- ако сте имали тежки реакции към лечение с “флуоропиримидини” (група противоракови лекарства като флуороурацил)
- ако сте бременна или кърмите
- ако имате силно намалени нива на белите кръвни клетки или тромбоцитите в кръвта (левкопения, неутропения или тромбоцитопения)
- ако имате тежки чернодробни или бъбречни проблеми
- ако знаете, че имате недостиг на ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), участващ в метаболизма на урацил и тимин, или
- ако се лекувате сега или сте били лекувани през последните 4 седмици с бривудин, соривудин или сходни класове вещества като част от лечението за херпес зостер инфекция (варицела или херпес зостер).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Кажете на Вашия лекар преди да приемете Капецитабин SUN, ако:

- имате чернодробни или бъбречни заболявания
- имате или сте имали сърдечни проблеми (например неравномерна сърдечна дейност или болка в гърдите, челюстта или гърба, получени при физически усилия и дължащи се на проблеми с кръвоснабдяването на сърцето)
- имате мозъчно заболяване (например рак, който се е разпространил в мозъка или увреждания на нервите (невропатия)
- дисбаланс на калций (установено с изследвания на кръвта)
- имате диабет
- в резултат на тежко гадене и повръщане не можете да задържите храна или вода
- имате диария
- сте обезводнени или се обезводнявате
- имате дисбаланс на йоните в кръвта (електролитен дисбаланс установен с изследвания)
- имате анамнеза за очни проблеми, тъй като ще имате нужда от допълнително наблюдение на Вашите очи.

*Дефицит на DPD:* Дефицитът на DPD е рядко състояние, което е налице при раждането и което обикновено не се свързва със здравословни проблеми, освен ако не приемате някои лекарства. Ако имате неразпознат дефицит на DPD и приемате Капецитабин SUN, може да получите нежелани реакции описани в точка 4 в тежка форма. 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 SUN не е показан при деца и юноши. Не давайте Капецитабин SUN на деца и юноши.

### **Други лекарства и Капецитабин SUN**

Преди да започнете лечението, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства, включително и такива, които се отпускат без рецепта. 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. Трябва да сте особено предпазливи, ако приемате което и да е от следните лекарства:

- за лечение на подагра (алопуринол),
- лекарства, разреждащи кръвта (кумарин, варфарин),
- някои противовирусни лекарства (соривудин и бривудин) или,
- лекарства за припадъци или треперене (фенитоин),
- лекарство за лечение на рак (интерферон алфа),
- лъчетерапия и някои лекарства използвани за лечение на рак (фолинова киселина, оксалиплатин, бевацизумаб, цисплатин, иринотекан),
- лекарства използвани за лечение на дефицит на фолиева киселина.

### **Капецитабин SUN с храна и, напитки**

Трябва да приемате Капецитабин SUN не по-късно от 30 минути след хранене.

### **Бременност и кърмене**

Преди началото на лечението трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна, ако мислите че може би сте бременна или планирате бременност.

Вие не трябва да приемате Капецитабин SUN, ако сте бременна или мислите, че може би сте бременна.

Пациентите, които приемат Капецитабин SUN, трябва да прилагат ефективни контрацептивни мерки.

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Капецитабин SUN.

Преди приемането на което и да е лекарство трябва да се посъветвате с Вашия лекар или фармацевт.

### **Шофиране и работа с машини**

Капецитабин SUN може да причини чувство на замаяност, гадене или умора. Поради това Капецитабин SUN би могъл да повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини. Не шофирайте, ако се чувствате замаяни, ако Ви се гади или се чувствате уморени след прием на това лекарство.

### **Капецитабин SUN съдържа лактоза**

Това лекарство съдържа лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате Капецитабин SUN**

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 SUN трябва да се предписва само от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарства.

Капецитабин SUN таблетки трябва да се **поглъщат цели, с вода и в рамките на 30 минути след хранене.**

Вашият лекар ще Ви предпише доза и режим на лечение, които са подходящи за Вас. Дозата на Капецитабин SUN се определя в зависимост от повърхността на тялото Ви. Изчислява се като се имат предвид височината и телесното Ви тегло. Обичайната доза за възрастни е  $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$  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  $1,7\ \text{m}^2$  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  $2,00\ \text{m}^2$  и трябва да приема 5 таблетки от 500 mg два пъти дневно.

Капецитабин SUN таблетки обичайно се приемат в продължение на 14 дни, последвано от 7 дни период на почивка (не се приемат таблетки). Този 21-дневен период е един терапевтичен цикъл.

В комбинация с други лекарства, обичайната доза за възрастни може да е по-малко от  $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$  телесна повърхност и може да е необходимо да приемате таблетките за различен период от време (напр. всеки ден без период на почивка).

Вашият лекар ще Ви каже каква доза трябва да вземате, кога да я вземате и колко дълго трябва да я вземате.

Вашият лекар може да Ви предложи комбинация от таблетките от 150 mg и 500 mg за всяка доза.

- Приемайте таблетките **сутрин и вечер**, както е предписано от Вашия лекар.
- Вземайте таблетките в **рамките на 30 минути след хранене** (закуска и вечеря).
- Важно е да приемате Вашето лекарство така, както е предписано от Вашия лекар.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Капецитабин SUN**

Обадете се на Вашия лекар колкото е възможно по-скоро, преди да сте взели следващата доза. Ако вземете много повече от необходимата доза капецитабин, Вие може да получите следните нежелани реакции: гадене или повръщане, диария, възпаление или разязвяване на червата или устата, болка или кървене от тънките черва или стомаха, или потискане на костния мозък (намаляване броя на някои видови клетки в кръвта). Ако получите който и да е от тези симптоми, обадете се веднага на Вашия лекар.

### **Ако сте пропуснали да приемете Капецитабин SUN**

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

### **Ако сте спрели приема на Капецитабин SUN**

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 Капецитабин SUN незабавно и се свържете с Вашия лекар, ако се появи някой от тези симптоми:

- **Диария:** ако имате увеличаване на броя на изхожданията с 4 или повече 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-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 болезнен червен или лилав обрив, който се разпространява, и започнат да се появяват мехури и/или други лезии по лигавиците (напр. уста и устни), особено ако преди сте имали фоточувствителност, инфекции на дихателните пътища (напр. бронхит) и/или треска.

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.

В допълнение на горното, когато Капецитабин SUN се използва самостоятелно, много чести 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 Капецитабин SUN. 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 на броя на белите или червените кръвни клетки (наблюдавано при изследвания),
- дехидратация, загуба на тегло,
- безсъние (инсомния), депресия,
- главоболие, сънливост, замаяност, необичайни усещания по кожата (изтръпване или мравучкане), промени във вкуса,
- дразнене в окото, увеличено слъзоотделяне, 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 дихателната система (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 (осезанието),
- 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, коремна дискомфорт, киселини (връщане 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.

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 нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души) 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 Капецитабин SUN**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка или блистера, след “Годен до:”

Да не се съхранява над 25°C.

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 Капецитабин SUN

- Активното вещество е капецитабин. Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg капецитабин.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: талк (E553b), безводна лактоза, кроскармелоза натрий (E468), хипромелоза (E464), микрокристална целулоза (E460), магнезиев стеарат (E572).
  - Обвивка на таблетката: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), лактоза монохидрат, макрогол, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172).

#### **Как изглежда Капецитабин SUN и какво съдържа опаковката**

Капецитабин SUN 500 mg филмирани таблетки са светло прасковени на цвят, овални, двойноизпъкнали, с размери, с надпис „500” от едната страна и без надпис от другата страна.

Всяка опаковка съдържа  
120 филмирани таблетки (12 блистера по 10 таблетки).

#### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Нидерландия

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/  
Danmark/Еesti/Ελλάδα/Ηrvatska/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/  
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/  
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/  
Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/  
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Paises Baixos/  
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna  
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./  
+31 (0)23 568 5501

#### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Kandelstrasse 7  
79199 Kirchzarten  
Deutschland  
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

#### **España**

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.  
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13  
Mataro, 08302  
Barcelona  
España  
tel. +34 93 798 02 85

#### **France**

Sun Pharmaceuticals France

34, Rue Jean Mermoz  
78600 Maisons Laffitte  
France  
tel. +33 1 39 62 10 24

**Italia**

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.  
Via Luigi Rizzo, 8  
I-20151 – Milano  
Italia  
tel. +39 02 33 49 07 93

**United Kingdom**

Sun Pharmaceuticals UK Limited  
4100 Park Approach  
Thorpe Park  
Leeds  
LS15 8GB  
United Kingdom  
tel. +44 (0) 113 397 08 70

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

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