

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xeloda 500 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

500 mg капецитабин (*capecitabine*)

Помощно вещество: 52 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

*Оранжева филмирана таблетка, двойно изтъкнала, с елипсовидна форма, с надпис "500" от едната страна и "Xeloda" от другата.*

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

Xeloda е показан за монотерапия от първа линия при метастазирал колоректален карцином (вж. точка 5.1).

Xeloda 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. Xeloda 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.

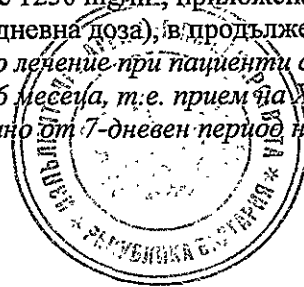
#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Xeloda трябва да се предписва само от квалифициран лекар, с опит в прилагането на антинеопластични лекарства.

#### Препоръчвана дозировка:

Препоръчаната доза на Xeloda за лечение на метастазирал колоректален карцином и 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, т.е. прием на Xeloda  $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 14 дни, последвано от 7-дневен период на почивка, като

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14329/04.10.2016	
703/19.09.06	<i>Melch</i>



тези 3-седмични цикли на приложение са общо 8 на брой (24 седмици). Таблетките Xeloda трябва да се поглъщат с вода през първите 30 минути след хранене. Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдава прогресиращо заболяване или непоносима токсичност. В комбинация с доцетаксел препоръчаната доза Xeloda е  $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвани от 1-седмична 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 Xeloda с доцетаксел, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид, като дексаметазон, в съответствие с кратката характеристика на продукта на доцетаксел.

Таблица 1: Изчисляване на дозата на Xeloda според телесната повърхност, стандартна начална доза

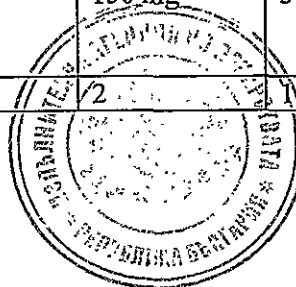
Ниво на доза от $1250 \text{ mg/m}^2$ (два пъти дневно)		Брой таблетки, приемани сутрин		Брой таблетки, приемани вечер	
Телесна повърхност ( $\text{m}^2$ )	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
$\leq 1.26$	1500	-	3	-	3
1.27-1.38	1650	1	3	1	3
1.39-1.52	1800	2	3	2	3
1.53-1.66	2000	-	4	-	4
1.67-1.78	2150	1	4	1	4
1.79-1.92	2300	2	4	2	4
1.93-2.06	2500	-	5	-	5
2.07-2.18	2650	1	5	1	5
$\geq 2.19$	2800	2	5	2	5

Таблица 2: Изчисляване на дозата на Xeloda при намаление до 75% от стандартната начална доза

Ниво на доза от $950 \text{ mg/m}^2$ (два пъти дневно)		Брой таблетки, приемани сутрин		Брой таблетки, приемани вечер	
Телесна повърхност ( $\text{m}^2$ )	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
$\leq 1.26$	1150	1	2	1	2
1.27-1.38	1300	2	2	2	2
1.39-1.52	1450	3	2	3	2
1.53-1.66	1500	-	3	-	3
1.67-1.78	1650	1	3	1	3
1.79-1.92	1800	2	3	2	3
1.93-2.06	1950	3	3	3	3
2.07-2.18	2000	-	4	-	4
$\geq 2.19$	2150	1	4	1	4

Таблица 3: Изчисляване на дозата на Xeloda при намаление до 50% от стандартната начална доза

Ниво на доза от $625 \text{ mg/m}^2$ (два пъти дневно)		Брой таблетки, приемани сутрин		Брой таблетки, приемани вечер	
Телесна повърхност ( $\text{m}^2$ )	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
$\leq 1.38$	800	2	1	2	1



1.39-1.52	950	3	1	3	1
1.53-1.66	1000	-	2	-	2
1.67-1.78	1000	-	2	-	2
1.79-1.92	1150	1	2	1	2
1.93-2.06	1300	2	2	2	2
2.07-2.18	1300	2	2	2	2
≥2.19	1450	3	2	3	2

Адаптиране на дозата по време на лечението:

Токсичността, която се дължи на прилагането на Xeloda, 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. Пациентите, лекувани с Xeloda, трябва да са информирани за необходимостта от незабавно прекъсване на лечението при поява на умерена или по-тежка токсичност. Дозите на Xeloda, които са пропуснати поради токсичност, не се заместват или възстановяват, но вместо това пациентът трябва да възстанови планирания цикъл на лечение. Препоръчват се следните изменения на дозата поради токсичност:

Таблица 4: Схема на намаление на дозата при монотерапия с Xeloda

Степени на токсичност по NCIC*	По време на курса на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл (% 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	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	75%
Трета проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	50%
Четвърта проява	Прекъсва се лечението изобщо	
• <i>Степен 3</i>		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	75%
Втора проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 –1	50%
Трета проява	Прекъсва се лечението изобщо	
• <i>Степен 4</i>		
Първа проява	Прекъсва се лечението изобщо или ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента да продължи, прекъсва лечението до възстановяване на степен 0-1	50%

\*Използвани са Критерии за обща токсичност (версия 1) на Националния онкологичен институт на Канада (NCIC), с изключение за синдрома "ръка-крак". Следват препоръчаните изменения на дозата поради токсичност, когато Xeloda и доцетаксел се прилагат в комбинация:

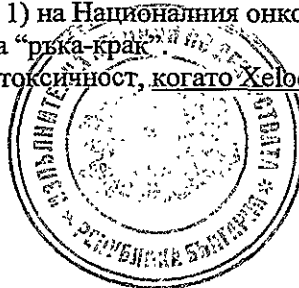


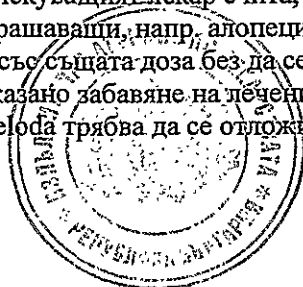
Таблица 5: Схема за намаление на дозата на Xeloda (X) в комбинация с доцетаксел (Taxotere, T) при нехематологична токсичност (за промяна на дозата поради хематологична токсичност вж. раздела за хематологична токсичност след таблицата)

	Препоръчвани изменения на дозата	
	Промени на дозата на Xeloda по време на цикъла на лечение	Коригиране на дозата при възобновяване на лечението
Степен на токсичност <sup>1</sup>	Степен 1	
	100% от началната доза (без прекъсване)	X: 100% от началната доза T: 100% (75 mg/m <sup>2</sup> )
Степен на токсичност <sup>1</sup>	Степен 2	
Първа проява	Прекъсва се лечението до възстановяване до степен 0-1	X: 100% от началната доза T: 100% (75 mg/m <sup>2</sup> )
Втора проява на същата токсичност	Прекъсва се лечението до възстановяване до (степен 0-1)	X: 75% от началната доза T: Намалява се до 55 mg/m <sup>2</sup>
Трета проява на същата токсичност	Прекъсва се лечението до възстановяване до (степен 0-1)	X: 50% от началната доза T: Преустановява се изобщо
Четвърта проява на същата токсичност	Преустановява се изобщо	
Степен на токсичност <sup>1</sup>	Степен 3	
Първа проява	Прекъсва се лечението до възстановяване до (степен 0-1)	X: 75% от началната доза T: Намалява се до 55 mg/m <sup>2</sup>
Втора проява	Прекъсва се лечението до възстановяване до (степен 0-1)	X: 50% от началната доза T: Преустановява се изобщо
Трета проява	Преустановява се изобщо	
Степен на токсичност <sup>1</sup>	Степен 4	
Първа проява	Преустановява се изобщо <i>или</i> (ако лекарят прецени, че е най-добре за пациента) се прекъсва до възстановяване до (степен 0-1)	X: Намалява се до 50% T: Преустановява се изобщо
Втора проява	Преустановява се изобщо	

<sup>1</sup>Критерии за обща токсичност на Националния онкологичен институт на Канада (NCIC CTC), версия 1.0, ревизирана през декември 1994 г.

#### Специфично адаптиране на дозата при комбинация с доцетаксел:

Промяната на дозите на Xeloda и/или доцетаксел трябва да се прави съгласно с горната обща схема за изменение на дозата, ако не е указано нищо друго относно специфично адаптиране на дозата. При такива прояви на токсичност, при които лекуващият лекар счита, че е малко вероятно да се превърнат в сериозни или животозастрашаващи, напр. алопеция, променен вкус, изменения на ноктите, лечението може да продължи със същата доза без да се намалява или прекъсва. В началото на цикъла на лечение, ако е показано забавяне на лечението с доцетаксел или с Xeloda, приложението и на доцетаксел, и на Xeloda трябва да се отложи докато



пациентът отговори на изискванията за подновяване на двете лекарства. За допълнителна информация относно доцетаксел вж. също и кратката характеристика на продукта на доцетаксел (Taxotere®).

**Хематология:** Лечението с Xeloda може да продължи при поява на епизоди на неутропения степен 3. Пациентът обаче трябва да се проследява внимателно и приложението на Xeloda трябва да се прекъсне, ако по време на епизод на неутропения степен 3 настъпи някакво клинично събитие от степен 2 (напр. диария, стоматит, фебрилитет). При поява на неутропения от степен 4 лечението с Xeloda трябва да се прекъсне до възстановяване до степен 0-1. Лечението трябва да се поднови само когато броят на неутрофилите е  $\geq 1.5 \times 10^9/l$  (степен 0-1).

Дозата на доцетаксел трябва да се намали от  $75 \text{ mg/m}^2$  на  $55 \text{ mg/m}^2$  при пациенти с неутропения  $< 0.5 \times 10^9/l$  (степен 4) в продължение на повече от 1 седмица или фебрилни пациенти с неутропения ( $> 38^\circ\text{C}$ ). Лечението с доцетаксел трябва да се преустанови при възникване на неутропения степен 4 или фебрилна неутропения при доза на доцетаксел  $55 \text{ mg/m}^2$ . 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 комбинация от Xeloda/доцетаксел.

**Свръхчувствителност:** При пациенти, които развият тежки реакции на свръхчувствителност (хипотензия с намаляване на артериалното налягане с  $\geq 20 \text{ mm Hg}$  или бронхоспазъм, или генерализиран обрив/еритема), лечението трябва незабавно да се спре и да се приложи подходяща терапия. Тези пациенти не трябва да се подлагат повече на лечение с лекарството, за което се подозира, че е предизвикало свръхчувствителността.

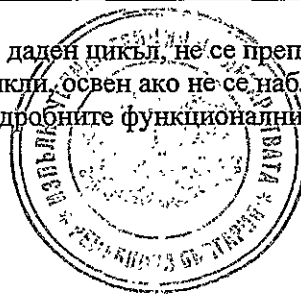
**Периферна невропатия:** При първа поява на токсичност степен 2 дозата на доцетаксел се намалява до  $55 \text{ mg/m}^2$ . Ако се появи токсичност степен 3, лечението с доцетаксел се преустановява. В двата случая се спазва горната схема за изменение на дозата на Xeloda.

**Задържаща на течности:** Трябва стриктно да се следи за поява на тежка токсичност (степен 3 или 4) като плеврален излив, перикарден излив или асцит, които вероятно са свързани с доцетаксел. При поява на такава токсичност лечението с доцетаксел трябва да се преустанови; лечението с Xeloda може да продължи без промяна на дозата.

**Чернодробно увреждане:** Обикновено доцетаксел не трябва да се дава на пациенти със серумен билирубин над горната граница на нормата. Трябва да се направят следните изменения на дозата на доцетаксел в случай на абнормни стойности на нивата на ASAT, ALAT и/или алкалната фосфатаза:

Стойности на ASAT и/или ALAT	Стойности на алкалната фосфатаза	Промяна на дозата на доцетаксел
$\leq 1.5 \times \text{ULN}$	$\leq 5 \times \text{ULN}$	без промяна на дозата
$> 1.5 \times \text{ULN} - \leq 2.5 \times \text{ULN}$	$\leq 2.5 \times \text{ULN}$	без промяна на дозата
$> 2.5 \times \text{ULN} - \leq 5 \times \text{ULN}$	$\leq 2.5 \times \text{ULN}$	намаление с 25% (не под $55 \text{ mg/m}^2$ )
$> 1.5 \times \text{ULN} - \leq 5 \times \text{ULN}$	$> 2.5 \times \text{ULN} - \leq 5 \times \text{ULN}$	намаление с 25% (не под $55 \text{ mg/m}^2$ )
$> 5 \times \text{ULN}$	или $> 5 \times \text{ULN}$ (освен при наличие на костни метастази и липса на чернодробно нарушение)	отлагане на приема на дозата с най-много 2 седмици. При липса на подобрение доцетаксел се преустановява.

След като дозата на доцетаксел е била веднъж намалена в даден цикъл, не се препоръчва допълнително намаляване на дозата при последващите цикли, освен ако не се наблюдава влошаване на показателите. При възстановяване на чернодробните функционални тестове след



предхождащо намаляване на дозата на доцетаксел дозата на доцетаксел може да се повиши отново до предишното дозово ниво.

*Диария:* Трябва да се спазва горната обща схема за изменение на дозата (вж. също и точка 4.4).

*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. При настъпване на дехидратация степен 2 (или по-висока) лечението с Xeloda трябва незабавно да се прекъсне и дехидратацията да се лекува. Лечението не трябва да се възобновява докато пациентът не се рехидратира и докато не се коригират или контролират всички отключващи причини. Трябва да се прилагат изменения на дозата като при поява на нежелано събития в съответствие с горните указания.

#### Адаптиране на дозата при специални популации:

**Чернодробно увреждане:** наличните данни за безопасност и ефективност 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 Xeloda 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% от началната доза. 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 таблицата по-горе. 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 напреднала възраст” по-долу).

Липсва опит при деца (под 18 години).

**Пациенти в напреднала възраст:** не се налага адаптиране на началната доза при монотерапия с Xeloda. Свързаните с лечението нежелани реакции степен 3 или 4 обаче са били по-чести при пациенти на възраст  $\geq 60$  години 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, лекувани с комбинацията Xeloda плюс доцетаксел, се препоръчва намаление на началната доза на Xeloda до 75% ( $950 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно). Ако не се наблюдава токсичност при пациенти на възраст  $\geq 60$  години, лекувани с намалена начална доза на Xeloda в комбинация с доцетаксел, дозата на Xeloda може внимателно да се увеличи до  $1250 \text{ mg/m}^2$  два пъти дневно.

### 4.3 Противопоказания

Анамнеза за тежки и неочаквани реакции към терапия с флуоропиримидини.

Свръхчувствителност към капецитабин или някое от помощните вещества, или флуороурацил.

При пациенти с известна недостатъчност на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD).

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.



Противопоказанията на доцетаксел се отнасят също и за комбинацията Xeloda плюс доцетаксел.

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

*Дозо-ограничаващите токсични прояви* включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдрома “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:* Xeloda може да предизвика поява на диария, която се наблюдава при 50% от пациентите. Пациентите с тежка диария трябва да се наблюдават внимателно и да се приложат течности или 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. Ако се появи диария степен 2, 3 или 4, трябва да се преустанови незабавно прилагането на Xeloda, докато диарията изчезне или намалее по интензивност до степен 1. След диария степен 3 или 4 следващите дози на Xeloda трябва да се намалят или лечението трайно да се преустанови (степен 4).

*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 Xeloda, 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 Xeloda.

*Кардиотоксичност:* Кардиотоксичността се свързва с флуоропиримидиновата терапия, като включва миокарден инфаркт, ангина, нарушения на сърдечния ритъм, кардиогенен шок, внезапна смърт и електрокардиографски промени. Тези нежелани реакции може да са по-чести при пациенти с минала анамнеза за исхемична болест на сърцето. При пациенти, получаващи Xeloda, се съобщава за сърдечни аритмии, 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 Xeloda 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 периферната нервна система:* Изисква се предпазливост при пациенти със заболяване на централната или периферната 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 Xeloda.



*Антикоагуланти, кумаринови производни:* При едно изследване на 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 Xeloda 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 ефективността при пациенти с чернодробно увреждане, приложението на Xeloda 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 Xeloda трябва да се прекъсне, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина  $> 3.0 \times \text{ULN}$  или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST)  $> 2.5 \times \text{ULN}$ . Монотерапията с Xeloda може да се възобнови, когато билирубинът се намали до  $\leq 3.0 \times \text{ULN}$  или чернодробните аминотрансферази се намалат до  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ . За комбинираното лечение с Xeloda и доцетаксел, вж. също и точка 4.2.

*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. раздел 4.2 и 4.3).

*Тъй като този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество безводна лактоза, той не трябва да се прилага при пациенти с редки наследствени състояния на непоносимост към галактоза, недостиг на лактаза на Lapp или малабсорбция на глюкоза-галактоза.*

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

*Проучвания за взаимодействията има само при възрастни.*

##### Взаимодействия с други лекарствени продукти:

*Антикоагуланти, производни на кумарина:* изменения в показателите за кръвосъсирване и/или кървене се съобщават при пациенти, приемащи Xeloda 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 Xeloda, а в няколко случая – през първия месец след спиране на Xeloda. В едно клинично изследване на фармакокинетичните взаимодействия след прилагане на еднократна доза от 20 mg варфарин лечението с Xeloda е увеличило AUC на S-варфарин с 57%, като стойностите на INR са се увеличили с 91%. Тъй като метаболизма на R-варфарин не е бил засегнат, тези резултати показват, че капецитабин оказва низходяща регулация върху изоензим 2C9, но няма ефект върху изоензими 1A2 и 3A4. Пациентите, които приемат антикоагуланти, производни на кумарина, едновременно с Xeloda, 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 Xeloda с фенитоин. Пациенти, приемащи фенитоин едновременно с Xeloda, трябва да бъдат проследявани редовно за повишени плазмени концентрации на фенитоин.

*Фолинова киселина:* изследване върху комбинираното прилагане на Xeloda с фолинова киселина е показало, че фолиновата киселина няма изразен ефект върху фармакокинетиката на Xeloda и неговите метаболити. Фолиновата киселина обаче има ефект върху фармакодинамиката на Xeloda: максималната поносима доза (MTD) на Xeloda, 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 Xeloda с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти дневно).

*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 Xeloda не трябва да се прилага със соривудин или с негови химически сродни аналози като бривудин (вж. точка 4.3).

*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 ефективността на 5-FU. Едновременното прилагане на алопуринол и Xeloda трябва да се избягва.

*Взаимодействие с цитохром P-450:* за потенциалните взаимодействия с изоензими 1A2, 2C9 и 3A4 вж. взаимодействия с антикоагуланти, производни на кумарина.

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

*Лъчетерапия:* MTD на Xeloda, 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 Xeloda 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.

**Взаимодействие с храна:** при всички клинични изпитвания пациентите са били инструктирани да приемат Xeloda до 30 минути след хранене. Тъй като съществуващите досега данни за безопасността и ефективността се основават на прилагане с храна, се препоръчва Xeloda да се приема с храна. Прилагането с храна намалява скоростта на резорбция на капецитабин (вж. точка 5.2).

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма клинични изпитвания на Xeloda при бременни жени; може обаче да се предположи, че е възможно Xeloda да увреди фетуса, ако се приложи при бременни. При проучвания на репродуктивната токсичност при животни прилагането на Xeloda е причинило ембрионална смъртност и тератогенност. Тези данни са очаквани ефекти на флуоропиримидиновите производни. Xeloda е противопоказан по време на бременност. Жени с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато получават лечение с Xeloda. В случай че пациентка забременее докато приема Xeloda, трябва да й бъде обяснена потенциалната опасност за фетуса.

Не е известно дали Xeloda се екскретира в кърмата при човека. При кърмещи мишки са установени значителни количества капецитабин и негови метаболити в млякото. Кърменето трябва да се прекрати по време на приемане на Xeloda.

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

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



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, считани за възможно, вероятно или отдалечено свързани с приложението на Xeloda, са получени при клинични изпитвания, провеждани с монотерапия с Xeloda (при адювантно лечение на рак на дебелото черво, при метастазирал колоректален карцином и метастазирал рак на млечната жлеза) и при комбинирано лечение на Xeloda с доцетаксел при метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с лечението, са били стомашно-чревни нарушения (особено диария, гадене, повръщане, коремна болка, стоматит), умора и синдром “ръка-крак” (палмарно-плантарна еритродисестезия).

Данните за безопасността при монотерапия с Xeloda при адювантно лечение на рак на дебелото черво (995 пациенти) и метастазирал колоректален карцином (596 пациенти) са съобщени по време на три клинични изпитвания фаза III (Таблица 6). Най-често съобщаваните свързани с лечението нежелани реакции при тези изпитвания са били стомашно-чревни нарушения, особено диария, гадене, повръщане, стоматит и синдрома “ръка-крак” (палмарно-плантарна еритродисестезия). Профилите на безопасност при монотерапия с Xeloda при популации с метастазирал рак на млечната жлеза, метастазирал колоректален карцином и адювантен рак на дебелото черво са сравними.

Следните названия са използвани за степенуване на нежеланите реакции по честота: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10) и нечести (>1/1000, <1/100). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са показани според степента на понижение на тяхната сериозност.

Таблица 6: Обобщение на свързаните с лечението нежелани реакции, съобщавани при пациенти, лекувани с монотерапия с Xeloda при адювантно лечение на рак на дебелото черво и метастазирал колоректален карцином (общо 1591 пациенти)

Телесна система Нежелано събитие	Много чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (57%)	Обрив (7%), алопеция (6%), еритема (6%), суха кожа (5%), сърбеж (2%), кожна хиперпигментация (2%), макуларен обрив (1%), десквамация на кожата (1%), дерматит (2%), нарушение на пигментацията (1%), нарушения на ноктите (1%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (47%), повръщане (18%), гадене (35%), стоматит (23%), коремна болка (11%)	Запек (6%), болка в горните отдели на корема (6%), диспепсия (5%), метеоризъм (3%), сухота в устата (3%), редки фекалии (2%), стомашно-чревен кръвоизлив (2%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора (16%), астения (10%)	Пирексия (6%), летаргия (6%), периферен оток (3%), неразположение (1%), екстракардиална болка в гърдите (1%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия (10%)	Дехидратация (3%), намален апетит (2%)
Нарушения на нервната система	(няма)	Главоболие (4%), летаргия (1%), замаяване (5%), парестезия (3%), дизгеузия (5%)



Нарушения на окото	(няма)	Засилено сълзотечение (5%), конюнктивит (4%), очно дразнене (1%)
Хепато-билиарни нарушения	(няма)	Хипербилирубинемия/билирубин в кръвта/повишение на билирубина в кръвта (3%)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	(няма)	Диспнея (3%), епистаксис (2%), кашлица (1%), ринорея (1%)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	(няма)	Болка в крайниците (3%), болка в гърба (2%), артралгия (2%)
Изследвания		Намаление на теглото (2%), отклонения в чернодробните функционални тестове (1%)
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	(няма)	Неутропения (2%), анемия (2%)
Психични нарушения	(няма)	Безсъние (2%), депресия (1%)
Инфекции и инфестации	(няма)	Herpes simplex (1%), назофарингит (1%), инфекция на долните дихателни пътища (1%)
Съдови нарушения	(няма)	Тромбофлебит (2%)

Следните нечести нежелани реакции, свързани с лечението, са съобщавани като тежки и/или животозастрашаващи, или са преценени като клинично значими:

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан (нечести):* язва на кожата, обрив, уртикария, реакция на фоточувствителност, палмарна еритема, подуване на лицето, пурпура

*Стомашно-чревни нарушения (нечести):* чревна обструкция, асцит, ентерит, гастрит, дисфагия, болка в долните отдели на корема, езофагит, коремен дискомфорт, гастро-езофагеална рефлуксна болест, колит

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение (нечести):* оток, студени тръпки, грипоподобно заболяване, ригор

*Нарушения на метаболизма и храненето (нечести):* нарушения на апетита, малнутриция, диабет, хипокалиемия, хипертриглицеридемия

*Нарушения на нервната система (нечести):* афазия, увреждане на паметта, атаксия, синкоп, нарушения в равновесието, сетивни нарушения, периферна невропатия

*Нарушения на окото (нечести):* намалена зрителна острота, диплопия

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения (нечести):* белодробен емболизъм, пневмоторакс, хемоптиза, астма, диспнея при усилие

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (нечести):* подуване на ставите, болка в костите, болка на лицето, мускулно-скелетна скованост, мускулна слабост

*Нарушения на кръвоносната и лимфна системи (нечести):* фебрилна неутропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, левкопения, хемолитична анемия

*Изследвания (нечести):* повишение на INR, повишение на креатинина в кръвта, повишение на телесната температура, кръв във фекалиите



*Психични нарушения (нечести):* състояние на объркване, панически пристъпи, потиснато настроение, намаление на либидото,

*Хепато-билиарни нарушения (нечести):* жълтеница

*Инфекции и инфестации (нечести):* сепсис, инфекция на пикочните пътища, целулит, тонзилит, фарингит, орална кандидоза, грип, гастроентерит, гъбична инфекция, инфекция с херпесен вирус, инфекция, зъбен абсцес

*Съдови нарушения (нечести):* тромбоза на дълбоките вени, хипертония, петехии, хипотония, горещи вълни, чувство за студ в периферията

*Сърдечни нарушения (нечести):* нестабилна ангина, ангина пекторис, миокардна исхемия, предсърдни фибрилации, аритмия, тахикардия, синусова тахикардия, сърцебиене

*Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции (нечести):* булезен обрив, предозиране

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата (нечести):* вагинален кръвоизлив

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища (нечести):* хидронефроза, инконтиненция на урината, хематурия, ноктурия

*Нарушения на ухото и вътрешното ухо (нечести):* вертиго, болка в ушите

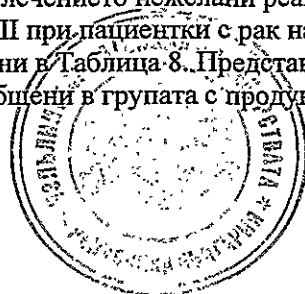
*Нарушения на имунната система (нечести):* свръхчувствителност

*Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (нечести):* липом

Таблица 7: Лабораторни отклонения, съобщавани при пациенти на монотерапия с Xeloda при адювантно лечение при рак на дебелото черво и метастазирал колоректален карцином (общо 1591 пациенти)

	Пациенти с отклонения степен 1 до 4 (%)	Пациенти със степен 3/4 (%)	Пациенти със степен 4 (%)
Намален хемоглобин	73.3	1.4	0.4
Намалени неутрофили/гранулоцити	25.4	2.4	1.6
Намалени тромбоцити	18.8	1.0	0.6
Намалени лимфоцити	83.5	21.9	4.0
Намалени стойности на натрий	26.0	0.6	0.1
Намалени стойности на калий	24.3	0.6	0.1
Увеличени стойности на калций	6.4	0.9	0.8
Намалени стойности на калций	16.7	1.8	1.5
Увеличен билирубин	49.4	21.06	2.6
Увеличена алкална фосфатаза	44.3	1.3	0.1
Увеличена ALAT (SGPT)	29.9	1.2	0.1
Увеличена ASAT (SGOT)	33.9	0.8	0.1

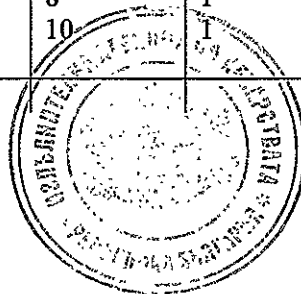
*Xeloda и доцетаксел в комбинация:* Най-честите свързани с лечението нежелани реакции ( $\geq 5\%$ ), съобщени по време на едно клинично изпитване фаза III при пациентки с рак на млечната жлеза и неуспех на лечението с антрациклини, са представени в Таблица 8. Представени са също така и свързаните с лечението нежелани реакции, съобщени в групата с продукта за



сравнение при това изпитване с използване на стандартна доза доцетаксел. При комбинираната терапия също може да се очакват редки или нечести нежелани реакции, описани в раздела за монотерапия с Xeloda. Те не са изброени в следната таблица.

Таблица 8: Обобщение на нежелани реакции, съобщени при пациентки, лекувани с Xeloda в комбинация с доцетаксел при метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия

Нежелано събитие	Xeloda 1250 mg/m <sup>2</sup> / 2 пъти дневно с Доцетаксел 75 mg/m <sup>2</sup> / на 3 седмици (n = 251)		Доцетаксел 100 mg/m <sup>2</sup> / на 3 седмици (n = 255)	
	Общо %	Степен 3 / 4 %	Общо %	Степен 3 / 4 %
<i>Стомашно-чревни събития</i>				
Стоматит	67	18	42	5
Диария	64	14	45	5
Гадене	43	6	35	2
Повръщане	33	4	22	1
Запек	14	1	12	-
Коремна болка	14	2	9	1
Диспепсия	12	-	5	< 1
Болка в горните отдели на корема	9	-	6	1
Сухота в устата	5	-	4	-
<i>Кожни и подкожни събития</i>				
Синдром "ръка-крак"	63	24	7	1
Алопеция	41	6	42	7
Нарушения на ноктите	14	2	15	-
Дерматит	8	-	9	1
Еритематозен обрив	8	< 1	4	-
Промяна на цвета на ноктите	6	-	4	< 1
Онихолиза	5	1	5	1
<i>Общи</i>				
Астения	23	3	22	5
Пирексия	21	1	29	< 1
Умора	21	4	25	5
Слабост	13	1	9	2
Болка в крайниците	9	< 1	8	< 1
Летаргия	6	-	5	1
Болка	6	-	2	-
<i>Кръвоносна и лимфна системи</i>				
Неутропенична треска	16	16	21	21
<i>Неврологични събития</i>				
Нарушение на вкуса	15	< 1	14	< 1
Парестезия	11	< 1	15	1
Замайване	9	-	6	< 1
Главоболие	7	< 1	8	1
Периферна невропатия	5	-	10	1
<i>Метаболитни събития</i>				



Анорексия	12	1	10	1
Намаление на апетита	10	-	4	-
Дехидратация	8	2	5	1
Намаление на теглото	6	-	4	-
<i>Очни събития</i>				
Засилено слъзотечение	12	-	5	-
<i>Мускулно-скелетни събития</i>				
Миалгия	14	2	24	2
Артралгия	11	1	18	2
Болка в гърба	7	1	6	1
<i>Сърдечносъдови събития</i>				
Оток на долните крайници	14	1	12	1
<i>Респираторни събития</i>				
Болки в гърлото	11	2	7	<1
Диспнея	7	1	9	<1
Кашлица	6	<1	9	-
Епистаксис	5	<1	5	-
<i>Инфекция</i>				
Орална кандидоза	6	<1	7	<1

Таблица 9: Лабораторни отклонения: Xeloda в комбинация с доцетаксел при метастазирал рак на млечната жлеза след неуспех на цитотоксична химиотерапия

Нежелано събитие	Xeloda 1250 mg/m <sup>2</sup> / 2 пъти дневно с Доцетаксел 75 mg/m <sup>2</sup> / на 3 седмици (n = 251)	Доцетаксел 100 mg/m <sup>2</sup> / на 3 седмици (n = 255)
<i>Лабораторни отклонения</i> (според NCIC/CTC)	Степен 3 / 4 %	Степен 3 / 4 %
Лимфопения	89	84
Левкоцитопения	61	75
Неутропения	63	72
Анемия	10	6
Тромбоцитопения	3	3
Хипербилирубинемия	9	3

#### Постмаркетингов опит:

Следните допълнителни сериозни нежелани реакции са открити по време на постмаркетинговата експозиция:

- много редки: стеноза на слъзния канал.

#### 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: цитостатик (антиметаболит), АТС код: L01BC06

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

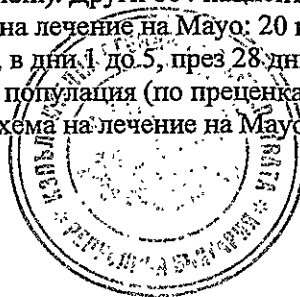
Има данни, че метаболизмът на 5-FU в анаболния път блокира реакцията на метилиране на дезоксиуридилната киселина до тимидилова киселина и по този начин повлиява синтеза на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК). Включването на 5-FU води също и до инхибиране на РНК и до синтез на белтъците. Тъй като ДНК 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.

#### Адювантно лечение с Xeloda при рак на дебелото черво

Данните от едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадий III (C по Dukes) подкрепят употребата на Xeloda при адювантно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (клинично проучване ХАСТ). При това изпитване 1987 пациенти са били рандомизирани за лечение с Xeloda (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 Xeloda е било поне еквивалентно на i.v. 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест при популацията според протокола (рисков коефициент 0.89; 95% CI 0.76 – 1.04). В цялата рандомизирана популация тестовите за разлика между Xeloda и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост са показали рискови коефициенти от 0.87 (95% CI 0.75 – 1.00; p=0.053) и 0.84 (95% CI 0.69 – 1.01; p=0.071) съответно. Преживяемостта без рецидив по време на последната оценка на тумора, в случай на смърт без връзка с прогресиране на болестта или без връзка с лечението (при преживяемостта без болест тези смъртни случаи се считат за събития), е била статистически значима в полза на Xeloda в сравнение с 5-FU/LV [рисков коефициент 0.86 (95% CI 0.74 – 0.99; p=0.041)]. Средното проследяване по време на анализа е било 3.8 години.

#### Монотерапия с Xeloda при метастазирал колоректален карцином

Данните от две мултицентрични, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза III с идентичен дизайн подкрепят прилагането на Xeloda като първа линия на лечение на метастазирал колоректален карцином. При тези клинични изпитвания са били рандомизирани 603 пациенти за лечение с Xeloda (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 Xeloda) срещу 16.7% (схема на лечение на Mayo); p<0.0002.



Средното време до прогресиране е било 140 дни (за Xeloda) срещу 144 дни (схема на лечение на Мауо). Средната преживяемост е била 392 дни (за Xeloda) срещу 391 дни (схема на лечение на Мауо). Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с Xeloda при колоректален карцином в сравнение с комбинирани схеми на лечение от първа линия.

*Комбинирана терапия с Xeloda и доцетаксел при локално авансирал или метастазирал рак на млечната жлеза*

Данните от едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят употребата на Xeloda 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 Xeloda ( $1250 \text{ mg/m}^2$  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 Xeloda + доцетаксел ( $p = 0.0126$ ). Средната преживяемост е била 442 дни (Xeloda+ доцетаксел) срещу 352 дни (доцетаксел самостоятелно). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 41.6% (Xeloda + доцетаксел) срещу 29.7% (доцетаксел самостоятелно);  $p = 0.0058$ . Времето до прогресиране на заболяването е било по-дълго в групата с комбинацията Xeloda + доцетаксел ( $p < 0.0001$ ). Средното време до прогресиране е било 186 дни за (Xeloda+ доцетаксел) срещу 128 дни (доцетаксел самостоятелно).

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

Данните от две мултицентрични клинични изпитвания фаза II подкрепят използването на монотерапия с Xeloda 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 Xeloda ( $1250 \text{ mg/m}^2$  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). Средното време до прогресиране е било 93 дни и 98 дни. Средната преживяемост е била 384 дни и 373 дни.

Анализът на данните за безопасност при пациенти, лекувани с монотерапия с Xeloda (колоректален карцином) с предшестващо бъбречно увреждане е показал увеличена честота на свързаните с терапията нежелани реакции от степен 3 и 4, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция (36% при пациенти без бъбречно увреждане,  $n=268$  срещу 41% при леко  $n=257$  и 54% при умерено увреждане,  $n=59$  съответно) (вж. точка 5.2). Пациентите с умерено нарушение на бъбречната функция са показали увеличена честота на намаление на дозата (44%), срещу 33% и 32% при пациенти без увреждане или с леко бъбречно увреждане, както и увеличение на случаите с ранно оттегляне от терапията (21% случаи на оттегляне през първите два цикъла) срещу 5% и 8% при пациенти без увреждане или с леко бъбречно увреждане.

Анализът на данните за безопасност при пациенти на възраст  $\geq 60$  години на монотерапия с Xeloda и анализът на пациентите, лекувани с комбинирана терапия с Xeloda плюс доцетаксел са показали увеличена честота на свързаните с лечението нежелани реакции от степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани реакции в сравнение с пациентите  $< 60$ -годишна възраст. При пациентите на възраст  $\geq 60$  години, лекувани с Xeloda плюс доцетаксел, има повече случаи на ранно оттегляне от терапията поради нежелани реакции в сравнение с пациентите  $< 60$ -годишна възраст.

## 5.2 Фармакокинетични свойства





Фармакокинетиката на капецитабин е изследвана в диапазона на дози от 502 – 3514 mg/m<sup>2</sup>/ден. Параметрите на капецитабин, 5'-дезоксиди-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезоксиди-5-флуороуридин (5'-DFUR), определени на първия и на четиринадесетия ден, са били сходни. AUC на 5-FU е била с 30%-35% по-висока на ден 14. Намалението на дозата на капецитабин води до снижаване на системната експозиция на 5-FU, което е по-голямо от пропорционалното на съответната доза поради нелинейната фармакокинетика на активния метаболит.

**Резорбция:** след перорално приложение капецитабин се резорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболити – 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемането заедно с храна намалява скоростта на резорбция 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.

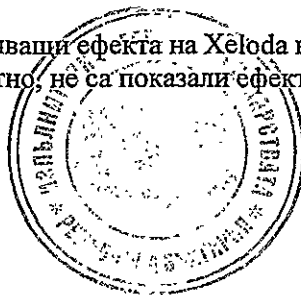
**Свързване с протеините:** изследванията *in vitro* с човешка плазма са показали, че капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU се свързват с плазмените протеини, предимно с албумин, съответно в 54%, 10%, 62% и 10%.

**Метаболизъм:** 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 съпалото, 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 непроменено лекарство.

**Комбинирана терапия:** Клинични изпитвания фаза I, оценяващи ефекта на Xeloda върху фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел и обратно, не са показали ефект на Xeloda



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 Xeloda в доза 1250 mg/m<sup>2</sup> два пъти на ден. Полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, тоталният билирубин, серумният албумин, ASAT и ALAT не са имали статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

*Пациенти с чернодробно увреждане поради чернодробни метастази:* според фармакокинетичния анализ при онкоболни 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 леко до умерено 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 напреднала възраст:* Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който е включвал 234 пациенти (46%) на възраст 65 години и по-възрастни, е показал, че възрастта не повлиява върху фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. AUC на FBAL се увеличава с възрастта (20% увеличение на възрастта води до 15% нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбречните функции.

*Етнически фактори:* След перорално приложение на 825 mg/m<sup>2</sup> капецитабин два пъти дневно в продължение на 14 дни японски пациенти (n=18) са имали с около 36% по-ниска  $C_{\max}$  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 токсикологични изследвания с многократно приложение на капецитабин с ежедневно перорално въвеждане на маймуни *supo1gus* и на мишки, е установено, че той оказва 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 *supo1gus* след интравенозно въвеждане (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m<sup>2</sup> на ден).

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

При стандартните изследвания на фертилитета е наблюдавано нарушение на фертилитета на женски мишки, получаващи капецитабин; този ефект обаче е бил обратим след период без приемане на лекарството. Освен това, при едно 13-седмично изследване са били открити



атрофични и дегенеративни промени в репродуктивните органи на мъжки мишки; тези ефекти обаче са били обратими след период без приемане на лекарството.

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

Капецитабин няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за генна мутация V79/HPRT на китайски хамстер). Подобно на други нуклеозидни аналози (напр. 5-FU) обаче, капецитабин 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**

*Сърцевина на таблетката:*

безводна лактоза  
кроскармелоза натрий  
хипромелоза  
микрокристална целулоза  
магнезиев стеарат

*Обвивка на таблетката:*

хипромелоза  
титанов диоксид (E171)  
жълт и червен железен оксид (E172)  
талк

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

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

Да не се съхранява над 30°C.

### **6.5 Данни за опаковката**

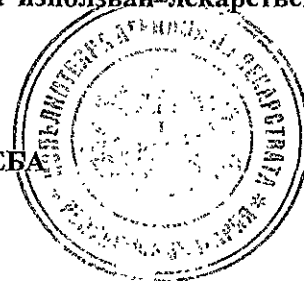
Вид: блистери PVC/PE/PVDC

Съдържание: 120 филмирани таблетки (12 блистера по 10 таблетки)

### **6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него**

Няма специални изисквания.

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



**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рош България ВООД, ул."Бяло поле"16, 1618 София, България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ**

20010967

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

Дата на първо разрешаване: 03.10. 2001г.

Дата на първо подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.emea.eu.int/>

