

UA/19712/02/02
UA/19712/02/02
вип 14.11.2022

98

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. ТОРГОВА НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг
Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг: Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 150 мг капецитабіну.
Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг: Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг капецитабіну.
Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, світло-персикового кольору, з тисненням «150» з одного боку, приблизний розмір 11,4 мм x 5,9 мм.
Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, довгасто-капсулоподібної форми, персикового кольору, з тисненням «500» з одного боку, приблизний розмір 17,1 мм x 8,1 мм.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання.

Капетрал призначений для:

- ад'ювантного лікування пацієнтів після хірургічного втручання з приводу раку товстої кишки III стадії (стадія C за Дьюксом) (див. розділ 5.1).
- лікування метастатичного колоректального раку (див. розділ 5.1).
- лікування першої лінії раку шлунку пізньої стадії у поєднанні із схемами на основі платини (див. розділ 5.1).
- лікування хворих на місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози у комбінації з доцетакселом (див. розділ 5.1) після неефективної цитотоксичної хіміотерапії. Попередня терапія мала включати антрациклін.
- як монотерапія для лікування хворих на місцевопоширений або метастатичний рак молочної залози після неефективності таксанів та схеми хіміотерапії, що містить антрацикліни, або для пацієнтів яким не показана подальша терапія антрациклінами.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Капетрал повинен призначати лише кваліфікований лікар, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів. Усім пацієнтам рекомендується ретельний моніторинг протягом першого циклу лікування.
Лікування слід припинити, якщо спостерігається прогрес захворювання або непереносима токсичність. Розрахунок стандартної та зниженої дози відповідно до площі поверхні тіла для початкових доз лікарського засобу Капетрал 1250 мг/м² та 1000 мг/м² наведено у таблицях 1 та 2 відповідно.

Дозування

Рекомендоване дозування (див. розділ 5.1):

Монотерапія

Рак товстої кишки, колоректальний рак і рак молочної залози
При монотерапії рекомендована початкова доза капецитабіну для ад'ювантної терапії раку товстої кишки, метастатичного колоректального раку чи місцевого поширеного або



Сивак ВВ

метастатичного раку молочної залози становить 1250 мг/м^2 двічі на добу (вранці та ввечері; еквівалентно 2500 мг/м^2 загальної добової дози) протягом 14 днів з наступною 7-денною перервою. Ад'ювантне лікування пацієнтів із раком товстої кишки III стадії рекомендовано протягом 6 місяців.

Комбінована терапія

Рак товстої кишки, прямої кишки та шлунку

При комбінованому лікуванні рекомендовану початкову дозу капецитабіну слід зменшити до $800\text{--}1000 \text{ мг/м}^2$ при застосуванні двічі на добу протягом 14 днів з подальшою 7-денною перервою або до 625 мг/м^2 двічі на добу при безперервному застосуванні (див. розділ 5.1). Для комбінації з іринотеканом рекомендована початкова доза становить 800 мг/м^2 при застосуванні двічі на добу протягом 14 днів з подальшою 7-денною перервою в комбінації з іринотеканом у дозі 200 мг/м^2 у 1-й день. Включення бевацизумабу до комбінованого режиму не впливає на початкову дозу капецитабіну. Відповідно до короткої характеристики лікарського засобу цисплатин премедикація для підтримки адекватної гідратації та проти блювання повинна бути розпочата до введення цисплатину для пацієнтів, які отримують комбінацію капецитабін + цисплатин. Відповідно до короткої характеристики лікарського засобу оксаліплатин рекомендується премедикація протиблювотними засобами для пацієнтів, які отримують комбінацію капецитабін + оксаліплатин. Ад'ювантне лікування у пацієнтів з раком товстої кишки III стадії рекомендується протягом 6 місяців.

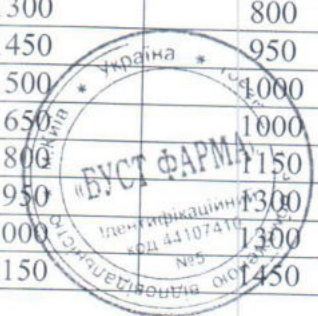
Рак молочної залози

У комбінації з доцетакселом рекомендована початкова доза капецитабіну при лікуванні метастатичного раку молочної залози становить 1250 мг/м^2 двічі на день протягом 14 днів з подальшою 7-денною перервою у поєднанні з доцетакселом у дозі 75 мг/м^2 у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 3 тижні. Відповідно до короткої характеристики лікарського засобу доцетаксел, премедикація пероральним кортикостероїдом, таким як дексаметазон, повинна бути розпочата до введення доцетакселу пацієнтам, які отримують комбінацію капецитабін + доцетаксел.

Розрахунок дози Капетрал

Таблиця 1 Розрахунок стандартної та зниженої дози залежно від площі поверхні тіла для початкової дози капецитабіну 1250 мг/м^2

Рівень дози 1250 мг/м^2 (двічі на день)					
	Повна доза 1250 мг/м^2	Кількість таблеток по 150 мг та/або 500 мг на прийом (кожне введення вранці та ввечері)		Зменшена доза (75%) 950 мг/м^2	Зменшена доза (50%) 625 мг/м^2
Площа поверхні тіла (м^2)	Доза на введення (мг)	150 мг	500 мг	Доза на введення (мг)	Доза на введення (мг)
<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



Сибір ВВ

Таблиця² Розрахунок стандартної та зниженої дози залежно від площі поверхні тіла для початкової дози капецитабіну 1000 мг/м²

Рівень дози 1000 мг/м ² (двічі на день)					
	Повна доза 1000 мг/м ²	Кількість таблеток по 150 мг та/або 500 мг на прийом (кожне введення вранці та ввечері)		Зменшена доза (75%) 750 мг/м ²	Зменшена доза (50%) 500 мг/м ²
Площа поверхні тіла (м ²)	Доза на введення (мг)	150 мг	500 мг	Доза на введення (мг)	Доза на введення (мг)
<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

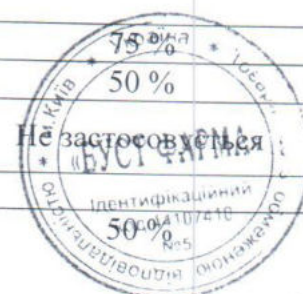
Коригування дози під час лікування:

Загальний

Токсичність, спричинену застосуванням капецитабіну, можна контролювати за допомогою симптоматичного лікування та/або зміни дози (переривання лікування або зменшення дози). Після зниження дози не слід збільшувати її пізніше. Для тих токсичних явищ, які, на думку лікуючого лікаря, навряд чи стануть серйозними або небезпечними для життя, наприклад, алопеція, зміна смаку, зміни з боку нігтів, лікування можна продовжувати у тій самій дозі без зменшення дози або переривання лікування. Пацієнтів, які приймають капецитабін, слід поінформувати про необхідність негайного припинення лікування у разі виникнення помірної або тяжкої токсичності. Дози капецитабіну, пропущені внаслідок токсичності, не замінюються. Нижче наведено рекомендовані модифікації доз при розвитку токсичності:

Таблиця 3 Схема зниження дози капецитабіну (3-тижневий цикл або безперервна терапія)

Ступінь токсичності*	Зміна дози протягом циклу лікування	Коригування дози для наступного циклу/дози (% від початкової дози)
• 1 ступінь	Підтримувати рівень дози	Підтримувати рівень дози
• 2 ступінь		
-1-я поява	Перервати, поки не буде досягнуто рівня 0-1	100 %
-2-я поява		75 %
-3-я поява		50 %
-4-я поява	Назавжди припинити лікування	Не застосовується
• 3 ступінь		
-1-я поява	Перервати, поки не буде досягнуто рівня 0-1	75 %
-2-я поява		50 %
-3-я поява		Не застосовується
• 4 ступінь		
-1-я поява	Припинити назавжди або,	



Суботкін В.В.

	якщо лікар вважає, що продовження відповідає інтересам пацієнта, перервати, доки не буде досягнуто рівня 0-1	
-2-я поява	Назавжди припинити лікування	Не застосовується

*Відповідно до Загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку Канади (NCIC CTG) (версія 1) або Загальних термінологічних критеріїв небажаних явищ (CTCAE) Програми оцінки лікування раку, Національний інститут раку США, версія 4.0. Інформацію про долонно-підшовний синдром та гіпербілірубінемію див. у розділі 4.4.

Гематологія

Пацієнтам з вихідним числом нейтрофілів $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або числом тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ не слід застосовувати терапію капецитабіном. Якщо позапланові лабораторні дослідження під час циклу лікування показують, що кількість нейтрофілів падає нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$ або кількість тромбоцитів падає нижче $75 \times 10^9/\text{л}$, лікування капецитабіном слід припинити.

Модифікація дози з огляду на токсичність при застосуванні капецитабіну при 3-тижневому циклі лікування в комбінації з іншими агентами

Модифікацію дози при розвитку токсичності при застосуванні капецитабіну у вигляді 3-тижневого циклу в комбінації з іншими лікарськими засобами слід проводити відповідно до таблиці 3 вище для капецитабіну та відповідно до відповідної(-их) короткої(-их) характеристики(-к) іншого(-их) лікарського(-их) засобу(-ів).

На початку циклу лікування, якщо показане відстрочення лікування капецитабіном або іншим лікарським(-и) засобом(-ами), тоді застосування всієї терапії слід відкласти, доки не будуть виконані вимоги для відновлення введення всіх лікарських засобів.

Під час циклу лікування тих токсичних явищ, які, на думку лікаря, не пов'язані з капецитабіном, слід продовжити застосування капецитабіну та відкоригувати дозу іншого лікарського засобу відповідно до відповідної інструкції для медичного застосування.

Якщо інший(-і) лікарський(-і) засіб(-оби) необхідно назавжди припинити застосовувати, лікування капецитабіном можна відновити, коли будуть виконані відповідні вимоги для відновлення терапії капецитабіном.

Дана порада стосується всіх показань і всіх особливих груп населення.

Модифікація дози з огляду на токсичність при безперервному застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами:

Модифікацію дози з огляду на токсичність при безперервному застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами слід проводити відповідно до таблиці 3 вище для капецитабіну та відповідно до відповідної(-их) короткої(-их) характеристики(-к) лікарського(-их) засобу(-ів).

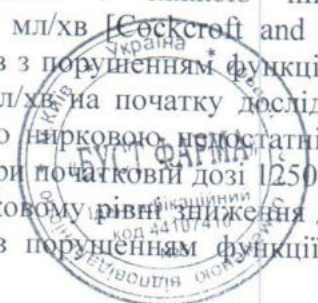
Коригування дозування для особливих груп населення:

Порушення функції печінки

Даних щодо безпеки та ефективності застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю недостатньо, щоб надати рекомендації щодо корекції дози. Інформація про порушення функції печінки внаслідок цирозу чи гепатиту відсутня.

Ниркова недостатність

Капецитабін протипоказаний до застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (початковий кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв [Cockcroft and Gault]). Частота побічних реакцій 3-го або 4-го ступеня у пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну $30\text{-}50 \text{ мл/хв}$ на початку дослідження) вища, ніж у загальній популяції. У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю на початковому рівні рекомендується зниження дози до 75% при початковій дозі 1250 мг/м^2 . У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю на початковому рівні зниження дози не потрібне при початковій дозі 1000 мг/м^2 . У пацієнтів з порушенням функції нирок



Сивак ВВ

легкого ступеня тяжкості (початковий кліренс креатиніну 51-80 мл/хв) корекція початкової дози не рекомендується. Рекомендується ретельне спостереження та негайне припинення лікування, якщо у пацієнта розвиваються побічні реакції 2, 3 або 4 ступеня під час лікування та подальша корекція дози, як зазначено у Таблиці 3 вище. Якщо розрахунковий кліренс креатиніну знижується під час лікування до значення нижче 30 мл/хв, застосування капецитабіну слід припинити. Дані рекомендації щодо корекції дози при нирковій недостатності відносяться як до монотерапії, так і до комбінованого застосування (див. також розділ «Пацієнти літнього віку» нижче).

Пацієнти літнього віку

Під час монотерапії капецитабіном корекція початкової дози не потрібна. Однак побічні реакції 3 або 4 ступеня, пов'язані з лікуванням, частіше зустрічалися у пацієнтів старше 60 років порівняно з молодшими пацієнтами.

При застосуванні капецитабіну в комбінації з іншими лікарськими засобами у пацієнтів похилого віку (старше 65 років), порівняно з молодшими пацієнтами, частіше спостерігалися побічні реакції 3-го та 4-го ступеня тяжкості, у тому числі й ті, що призводять до припинення лікування. Рекомендується ретельний моніторинг за пацієнтами віком від 60 років.

- У комбінації з доцетакселом: у пацієнтів віком 60 років і більше спостерігалася підвищена частота небажаних реакцій 3 або 4 ступенів, пов'язаних з лікуванням, та серйозних побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням (див. розділ 5.1). Для пацієнтів у віці 60 років та старших рекомендується зниження початкової дози капецитабіну до 75% (950 мг/м² рази на добу). Якщо у пацієнтів старше 60 років, які отримують зменшену початкову дозу капецитабіну в комбінації з доцетакселом, не спостерігається токсичності, дозу капецитабіну можна обережно збільшити до 1250 мг/м² двічі на добу.

Застосування у дітей

Немає належного застосування капецитабіну в педіатричній популяції за показаннями при раку товстої кишки, товстої кишки, шлунку та молочної залози.

Спосіб застосування

Пероральний прийом. Таблетки капецитабіну слід ковтати повністю, запиваючи водою, протягом 30 хвилин після їжі.

Таблетки капецитабіну не слід подрібнювати або розрізати.

4.3 Протипоказання

- Наявні серйозні та несподівані реакції на терапію фторпіримідином в анамнезі,
- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі 6.1, або до фторурацилу,
- Відомий повний дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) (див. розділ 4.4),
- В період вагітності або годування груддю,
- У пацієнтів із тяжкою лейкопенією, нейтропенією або тромбоцитопенією,
- У пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю,
- У пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв)
- Нещодавнє або супутнє лікування бривудином (див. розділи 4.4 та 4.5 щодо взаємодії між лікарськими засобами),
- За наявності протипоказань до будь-якого лікарського засобу в комбінованій схемі лікування даний лікарський засіб не слід застосовувати.

4.4 Особливі застереження та особливі запобіжні заходи при застосуванні

Бривудин не можна застосовувати одночасно з капецитабіном. Повідомлялося про летальні випадки після взаємодії із зазначеним лікарським засобом. Між закінченням терапії бривудином і початком терапії капецитабіном має пройти принаймні 24 години очікування. Лікування бривудином можна розпочинати через 24 години після застосування останньої дози капецитабіну (див. розділи 4.3 та 4.5).



Сивак ВВ

У разі випадкового введення бривудину пацієнтам, які приймають капецитабін, слід вжити ефективних заходів для зниження токсичності капецитабіну. Рекомендується негайна госпіталізація. Необхідно вжити всіх заходів для запобігання системним інфекціям та зневодненню.

Дозолімітуюча токсичність

Дозолімітуюча токсичність включає діарею, біль у животі, нудоту, стоматит та долонно-підшовний синдром (долонно-підшовна шкірна реакція, долонно-підшовна еритродизестезія). Більшість небажаних реакцій оборотні і не вимагають постійного припинення терапії, хоча може знадобитися відміна лікарського засобу або зниження доз.

Діарея

Пацієнти з тяжкою діареєю повинні перебувати під ретельним наглядом і у разі зневоднення повинні замінювати рідину та електроліти. Можна використовувати стандартні протидіарейні препарати (наприклад, лоперамід). Діарея² ступеня за NCIC CTC визначається як почастищення випорожнень від 4 до 6 випорожнень на день або нічний стул, діарея 3 ступеня - як збільшення випорожнення від 7 до 9 випорожнень на день або нетримання сечі і мальабсорбція. Діарея 4 ступеня — це збільшення кількості випорожнень на 10 разів на день або діарея з сильним вмістом крові або потреба в парентеральній підтримці. За необхідності слід застосовувати зниження дози (див. розділ 4.2).

Зневоднення

Слід запобігати розвитку зневоднення або усувати на його початку. У пацієнтів з анорексією, астеною, нудотою, блюванням або діареєю може швидко настати зневоднення. Зневоднення може спричинити гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з раніше існуючою порушеною функцією нирок або при одночасному застосуванні капецитабіну з відомими нефротоксичними препаратами. Гостра ниркова недостатність внаслідок зневоднення може бути потенційно смертельною. При виникненні зневоднення² ступеня (або вище) лікування капецитабіном слід негайно перервати та усунути зневоднення. Лікування не слід відновлювати доти, доки пацієнт не відновить водний баланс і всі провокуючі фактори не будуть усунені або взяті під контроль. Застосовувані модифікації дози слід використати для провокуючих побічних явищ, якщо необхідно (див. розділ 4.2).

Долонно-підшовний синдром

Синдром кисті та стопи, також відомий як шкірна реакція долонно-підшовної області, долонно-підшовна еритродизестезія або індукована хімотерапією акральна еритема.

Долонно-підшовний синдром 1-го ступеня визначається як оніміння, дизестезія/парестезії, поколювання, безболісний набряк або еритема кистей та/або стоп та/або дискомфорт, що не порушує нормальну діяльність пацієнта.

Долонно-підшовний синдром² ступеня є хворобливою еритемою та набряком кистей та/або стоп та/або дискомфортом, що впливає на повсякденну діяльність пацієнта.

Долонно-підшовний синдром 3 ступеня являє собою вологе лущення, виразки, утворення пухирів і сильний біль у руках та/або ногах та/або сильний дискомфорт, через який пацієнт не може працювати або виконувати повсякденні дії. Стійкий або важкий долонно-підшовний синдром (ступінь² і вище) може призвести до втрати відбитків пальців, що може вплинути на ідентифікацію пацієнта. У разі виникнення долонно-підшовний синдрому 2-го або 3-го ступеня застосування капецитабіну слід припинити, доки явище не зникне або не зменшиться за інтенсивністю до 1-го ступеня.

Після долонно-підшовного синдрому 3 ступеня наступні дози капецитабіну слід зменшити. При комбінованому застосуванні капецитабіну та бривудину не рекомендується використовувати вітамін B6 (піридоксин) для симптоматичного або вторинного профілактичного лікування долонно-підшовний синдрому, через опубліковані повідомлення про те, що це може знизити ефективність дисплатину. Існують



Світлана ВВ

деякі докази того, що декспантенол ефективний для профілактики долонно-підшовний синдрому у пацієнтів, які приймають Капетрал.

Кардіотоксичність

Кардіотоксичність була пов'язана з терапією фторпіримідинами, включаючи інфаркт міокарда, стенокардію, аритмії, кардіогенний шок, раптову смерть та електрокардіографічні зміни (включаючи дуже рідкісні випадки подовження інтервалу QT). Зазначені побічні реакції можуть бути поширені у пацієнтів з попередньою історією хвороби коронарних артерій. У пацієнтів, які отримували капецитабін, повідомлялося про серцеву аритмію (включаючи фібриляцію шлуночків, *torsade de pointes* та брадикардію), стенокардії, інфаркт міокарда, серцеву недостатність та кардіоміопатію. Необхідно застосовувати лікарський засіб з обережністю пацієнтам з тяжкими захворюваннями серця, аритміями та стенокардією в анамнезі (див. розділ 4.8).

Гіпо- або гіперкальціємія

Повідомлялося про гіпо- або гіперкальціємію під час лікування капецитабіном. Необхідно застосовувати лікарський засіб з обережністю пацієнтам з уже існуючою гіпо- або гіперкальціємією (див. розділ 4.8).

Захворювання центральної чи периферичної нервової системи

Необхідно застосовувати лікарський засіб з обережністю пацієнтам із захворюваннями центральної або периферичної нервової системи, наприклад, метастази в мозку або нейропатія (див. розділ 4.8).

Цукровий діабет або електролітні порушення

Слід бути обережними пацієнтам із цукровим діабетом або електролітними порушеннями, оскільки вони можуть посилюватися під час лікування капецитабіном.

Антикоагулянти похідні кумарину

У дослідженні лікарської взаємодії при одноразовому введенні варфарину спостерігалось значне збільшення середнього значення AUC (+57%) S-варфарину. Дані результати передбачають взаємодію, ймовірно, через пригнічення ізоферментної системи цитохрому P450 2C9 капецитабіном. У пацієнтів, які отримують супутню терапію капецитабіном і пероральними антикоагулянтами, похідними кумарину, слід ретельно контролювати антикоагулянтну реакцію (МНВ або протромбіновий час) і відповідним чином коригувати дозу антикоагулянту (див. розділ 4.5).

Порушення функції печінки

Через відсутність даних з безпеки та ефективності застосування у пацієнтів із порушенням функції печінки слід ретельно контролювати застосування капецитабіну у пацієнтів із порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня, незалежно від того, наявні чи відсутні метастазів у печінці. Застосування капецитабіну слід припинити, якщо виникає пов'язане з лікуванням підвищення рівня білірубіну $>3,0 \times \text{ВМН}$ або пов'язане з лікуванням підвищення печінкових амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) $>2,5 \times \text{ВМН}$. Лікування капецитабіном у вигляді монотерапії можна відновити, коли рівень білірубіну знизиться до рівня $<3,0 \times \text{ВМН}$ або печінкових амінотрансфераз знизиться до $<2,5 \times \text{ВМН}$.

Ниркова недостатність

Частота побічних реакцій 3-го або 4-го ступеня у пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) вища, ніж у загальній популяції (див. розділи 4.2 і 4.3).

Дефіцит дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД)

Активність ДПД лімітує швидкість катаболізму 5-фторурацилу (див. розділ 5.2). Тому пацієнти з дефіцитом ДПД мають підвищений ризик токсичності, пов'язаної з фторпіримідинами, включаючи, наприклад, стоматит, діарею, запалення слизової оболонки, нейтропенію та нейротоксичність.

Токсичність, пов'язана з дефіцитом ДПД, зазвичай виникає під час першого циклу лікування або після збільшення дози.

Повний дефіцит ДПД



Сибак ВВМ

Повний дефіцит ДПД зустрічається рідко (у 0,01-0,5% представників європеїдної раси). Пацієнти з повним дефіцитом ДПД мають високий ризик розвитку небезпечної для життя або летальної токсичності, тому їм не слід застосовувати Капетрал (див. розділ 4.3).

Частковий дефіцит ДПД

За оцінками, частковий дефіцит ДПД вражає 3-9% населення європеїдної раси. Пацієнти з частковим дефіцитом ДПД мають підвищений ризик розвитку серйозної та потенційно небезпечної для життя токсичності. Слід розглянути можливість зменшення початкової дози, щоб обмежити цю токсичність. Дефіцит ДПД слід розглядати як параметр, який слід брати до уваги в поєднанні з іншими рутинними заходами для зниження дози.

Початкове зниження дози може вплинути на ефективність лікування. За відсутності серйозної токсичності наступні дози можуть бути збільшені при ретельному моніторингу.

Тестування на дефіцит ДПД

Перед початком лікування Капетралом рекомендується визначення фенотипу та/або генотипу, незважаючи на невизначеність щодо оптимальних методологій дослідження перед початком лікування. Слід звернути увагу на відповідні клінічні рекомендації.

Генотипова характеристика дефіциту ДПД

Тестування на наявність рідкісних мутацій гена DPYD перед лікуванням може виявити пацієнтів з дефіцитом ДПД.

Чотири варіанти DPYD c.1905+1G>A [також відомі як DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T і c.1236G>A/НарВ3 можуть спричинити повну відсутність або зменшення ферментативної активності ДПД. Інші рідкісні варіанти також можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку серйозної або небезпечної для життя токсичності.

Відомо, що певні гомозиготні та складні гетерозиготні мутації в локусі гена DPYD (наприклад, комбінації чотирьох варіантів із принаймні одним алелем c.1905+1G>A або c.1679T>G) спричиняють повну або майже повну відсутність ферментативного ДПД діяльності.

Пацієнти з певними гетерозиготними варіантами DPYD (включаючи варіанти c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T і c.1236G>A/НарВ3) мають підвищений ризик розвитку тяжкої токсичності при лікуванні фторпіримідинами.

Частота гетерозиготного генотипу c.1905+1G>A в гені DPYD у європеїдних пацієнтів становить близько 1%, 1,1% для c.2846A>T, 2,6-6,3% для варіантів c.1236G>A/НарВ3 і від 0,07 до 0,1% для c.1679T>G.

Дані щодо частоти чотирьох варіантів DPYD в інших популяціях, крім європеїдної, обмежені. В даний час чотири варіанти DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T і c.1236G>A/НарВ3) вважаються практично відсутніми в популяціях африканських (американських) або азіатських походження.

Фенотипова характеристика дефіциту ДПД

Для фенотипової характеристики дефіциту ДПД рекомендується вимірювання рівня ендогенного субстрату ДПД урацилу (У) у плазмі до терапії.

Підвищені концентрації до лікування урацилу пов'язані з підвищеним ризиком токсичності. Незважаючи на невизначеність порогів урацилу, що визначають повний та частковий дефіцит ДПД, рівень урацилу в крові > 16 нг/мл та < 150 нг/мл слід розглядати як показник часткового дефіциту ДПД та як пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку токсичності фторпіримідину. Рівень урацилу в крові > 150 нг/мл слід розглядати як показник повного дефіциту ДПД та як пов'язаний із ризиком розвитку небезпечної для життя або смертельної токсичності фторпіримідину.

Офтальмологічні ускладнення

Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом щодо розвитку офтальмологічних ускладнень, таких як кератит і захворювання рогівки, особливо якщо вони в анамнезі мали захворювання очей. Лікування захворювань очей слід розпочинати відповідно до клінічних показань.

Тяжкі шкірні реакції



Синьок ВВМ

Капетрал може викликати серйозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Пацієнтам, у яких під час лікування спостерігається серйозна шкірна реакція, слід остаточно припинити застосування Капетралу.

Таблетки Капетрал не слід подрібнювати або розрізати. У разі контакту пацієнта або особи, яка здійснює догляд, з подрібненими або розрізаними таблетками Капетралу можуть виникнути побічні реакції (див. розділ 4.8).

Даний лікарський засіб містять менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Усі дослідження лікарських взаємодій проводили тільки у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами:

Бривудин

Було описано клінічно значущу взаємодію між бривудином і фторопіримідинами (наприклад, капецитабіном, 5-фторурацилом, тегафуром), що виникає внаслідок інгібування дигідропіримідиндегідрогенази бривудином. Дана взаємодія, яка призводить до підвищення токсичності фторопіримідину, є потенційно летальною. Тому бривудин не слід застосовувати одночасно з капецитабіном (див. розділи 4.3 та 4.4). Між закінченням терапії бривудином і початком терапії капецитабіном має пройти принаймні 4 тижні очікування. Лікування бривудином можна розпочинати через 24 години після застосування останньої дози капецитабіну.

Субстрати цитохрому P-450 2C9

За винятком варфарину, офіційних досліджень взаємодії між капецитабіном та іншими субстратами CYP2C9 не проводилося. Слід бути обережними при одночасному застосуванні капецитабіну з субстратами 2C9 (наприклад, фенітоїном). Див. також взаємодію з антикоагулянтами, похідними кумарину, нижче та розділ 4.4.

Антикоагулянти похідні кумарину

Повідомлялося про зміни параметрів коагуляції та/або кровотечі у пацієнтів, які приймали капецитабін одночасно з антикоагулянтами, похідними кумарину, такими як варфарин і фенпрокумон. Ці реакції виникали протягом кількох днів і до кількох місяців після початку терапії капецитабіном і, у деяких випадках, протягом одного місяця після припинення застосування капецитабіну. У клінічному дослідженні фармакокінетичної взаємодії після одноразового застосування варфарину в дозі 20 мг лікування капецитабіном збільшувало AUC S-варфарину на 57% зі збільшенням значення МНВ на 91%. Оскільки метаболізм R-варфарину не був порушений, ці результати показують, що капецитабін пригнічує ізофермент 2C9, але не впливає на ізоферменти 1A2 та 3A4. Пацієнтам, які приймають антикоагулянти похідні кумарину одночасно з капецитабіном, слід регулярно контролювати зміни параметрів коагуляції (ПЧ або МНВ) і відповідно коригувати дозу антикоагулянту.

Фенітоїн

Під час одночасного застосування капецитабіну з фенітоїном повідомлялося про підвищення концентрації фенітоїну в плазмі, що призводило до симптомів інтоксикації фенітоїном в окремих випадках. Пацієнтам, які приймають фенітоїн одночасно з капецитабіном, слід регулярно контролювати концентрацію фенітоїну в плазмі крові.

Фолієва кислота/фолієва кислота

Дослідження комбінації капецитабіну та фолієвої кислоти показало, що фолієва кислота не має значного впливу на фармакокінетику капецитабіну та його метаболітів. Проте фолієва кислота впливає на фармакодинаміку капецитабіну, і його токсичність може бути посилена фолієвою кислотою: максимальна переносима доза (МТД) капецитабіну окремо при переривчастому режимі становить 3000 мг/м² на добу, тоді як лише 2000 мг/м² на добу, коли капецитабін застосовували одночасно з фолієвою кислотою (30 мг перорально двічі на день). Підвищена токсичність може мати значення при переході з 5-ФУ/ЛВ на схему лікування капецитабіном. Це також може мати

Сибір ВВ М

відношення до добавок фолієвої кислоти при дефіциті фолієвої кислоти через подібність між фолінієвою кислотою та фолієвою кислотою.

Антациди

Було досліджено вплив антациду, що містить гідроксид алюмінію та гідроксид магнію, на фармакокінетику капецитабіну. Було невелике підвищення концентрації капецитабіну та одного з метаболітів (5'-ДФЦР) у плазмі крові; не спостерігалось впливу на 3 основні метаболіти (5'-ДФУР, 5-ФУ та ФБАЛ).

Алопуринол

Для 5-ФУ спостерігалися взаємодії з алопуринолом; з можливим зниженням ефективності 5-ФУ. Слід уникати одночасного застосування алопуринолу з капецитабіном.

Інтерферон альфа

МТД капецитабіну становила 2000 мг/м² на день у комбінації з інтерфероном альфа-2а (3 млн МО м² на день) порівняно з 3000 мг/м² на день, коли капецитабін застосовувався окремо.

Променева терапія

МТД окремого капецитабіну при переривчастому режимі становить 3000 мг/м² на добу, у той час як у поєднанні з променевою терапією раку прямої кишки МТД капецитабіну становить 2000 мг/м² на добу, при використанні або безперервного режиму, або щоденного прийому з понеділка по п'ятницю при 6-тижневому курсі променевої терапії.

Оксаліплатин

Клінічно значимих відмінностей в експозиції капецитабіну або його метаболітів, вільної платини або загальної платини при призначенні капецитабіну у комбінації з оксаліплатином або у комбінації з оксаліплатином і бевацизумабом не спостерігалось.

Бевацизумаб

Не спостерігалось клінічно значущого впливу бевацизумабу на фармакокінетичні параметри капецитабіну або його метаболітів у присутності оксаліплатину.

Взаємодія з їжею

У всіх клінічних випробуваннях пацієнтів проінструктували застосовувати капецитабін протягом 30 хвилин після їжі. Оскільки поточні дані про безпеку та ефективність ґрунтуються на прийомі капецитабіну з їжею, рекомендується приймати капецитабін разом з їжею. Застосування з їжею знижує швидкість всмоктування капецитабіну (див. розділ 5.2).

4.6 Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку/Контрацепція у чоловіків та жінок

Жінкам дітородного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час лікування капецитабіном.

Якщо пацієнтка завагітніє під час застосування капецитабіну, необхідно пояснити потенційну небезпеку для плода.

Під час лікування та протягом 6 місяців після прийому останньої дози капецитабіну слід використовувати ефективний метод контрацепції.

Виходячи з результатів генетичної токсичності, пацієнти чоловічої статі з партнерками репродуктивного віку повинні використовувати ефективну контрацепцію під час лікування та протягом 3 місяців після останньої дози капецитабіну.

Вагітність

Дослідження застосування капецитабіну вагітними жінками не проводились; проте слід припустити, що капецитабін може завдати шкоди плоду при призначенні вагітним жінкам. У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах введення капецитабіну спричиняло летальність ембріона та тератогенний ефект. Ці результати є очікуваними ефектами похідних фторпіримідину. Капецитабін протипоказаний до застосування під час вагітності.

Годування груддю



Сибієв ВВ

Невідомо, чи проникає капецитабін у грудне молоко. Дослідження для оцінки впливу капецитабіну на вироблення молока або його присутність у грудному молоці людини не проводились. У мишей у період лактації значні кількості капецитабіну та його метаболітів були виявлені в молоці. Оскільки потенціал шкоди для немовляти невідомий, годування груддю слід припинити під час лікування капецитабіном і протягом 2 тижнів після застосування останньої дози.

Фертильність.

Немає даних щодо Капетралу та його впливу на фертильність. Основні дослідження Капетралу включали жінок репродуктивного віку та чоловіків, лише якщо вони погоджувалися використовувати прийнятний метод контролю народжуваності, щоб уникнути вагітності протягом усього дослідження та протягом розумного періоду після нього.

У дослідженнях на тваринах спостерігався вплив на фертильність (див. розділ 5.3).

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Капецитабін має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Капецитабін може викликати запаморочення, втому та нудоту.

4.8 Побічні реакції

Резюме проблем з безпеки

Загальний профіль безпеки капецитабіну базується на даних понад 3000 пацієнтів, які отримували капецитабін як монотерапію або капецитабін у комбінації з різними схемами хіміотерапії за різними показаннями. Профілі безпеки монотерапії капецитабіном при метастатичному раку молочної залози, метастатичному колоректальному раку та ад'ювантному раку товстої кишки можна порівняти. Див. розділ 5.1 для отримання детальної інформації про основні дослідження, включаючи дизайн досліджень та основні результати ефективності.

Найбільш поширеними повідомленнями та/або клінічно значущими побічними реакціями, пов'язаними з лікуванням, були шлунково-кишкові розлади (особливо діарея, нудота, блювання, біль у животі, стоматит), долонно-підшовний синдром (долонно-підшовна еритродизестезія), втома, астения, анорексія, кардіотоксичність, посилення ниркової дисфункції у тих, хто вже мав порушення функції нирок, і тромбоз/емболія.

Список побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, які, на думку дослідника, можливо, ймовірно або віддалено пов'язані із застосуванням капецитабіну, перераховані в таблиці 4 для капецитабіну, що призначається у вигляді монотерапії, та в таблиці 5 для капецитабіну, що призначається в комбінації з різними схемами хіміотерапії за безліччю показань. Для класифікації побічних реакцій за частотою використовуються такі заголовки: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($> \text{від } 1/10000 \text{ до } < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$). У межах кожної групи частот побічні реакції зазначені у порядку зменшення проявів.

Монотерапія Капецитабіном

У таблиці 4 перераховані побічні реакції, пов'язані з монотерапією капецитабіном, засновані на об'єднаному аналізі даних безпеки трьох великих досліджень, що включають більше 1900 пацієнтів (дослідження M66001, SO14695 і SO14796). Побічні реакції додаються до відповідної частотної групи у відповідності до загальної захворюваності за результатами об'єднаного аналізу.

Таблиця 4. Резюме пов'язаних небажаних реакцій, зареєстрованих у пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном.

Система організму	Дуже часто Всі оцінки	Часто Всі оцінки	Нечасто серйозна та/або	Рідко/дуже рідко (Ні зареєстрацій)
-------------------	--------------------------	---------------------	----------------------------	---------------------------------------



Субан ВВМ

			небезпечний для життя ПР (ступінь 3 - 4) або вважається відповідною з медичної точки зору	ний досвід)
Інфекції та інвазії		Герпетична вірусна інфекція, назофарингіт, інфекція нижніх дихальних шляхів	сепсис, Інфекція сечовивідних шляхів, целюліт, тонзиліт, фарингіт, Кандидоз порожнини рота, грип, гастроентерит, Грибкова інфекція, інфекція, абсцес зуба	
Новоутворення доброякісне, злоякісне та неуточненого характеру			Ліпома	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи		Нейтропенія, Анемія	Фебрильна нейтропенія, панцитопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, Міжнародне нормалізоване співвідношення (МНВ) збільшення/подовження протромбінового часу	
Порушення з боку імунної системи		-	Гіперчутливість	Ангіоневротичний набряк (рідко)
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Анорексія	Зневоднення, зниження ваги	Діабет, гіпокаліємія, порушення апетиту, недостатнє харчування, гіпертригліцеридемія,	
Розлади з боку психіки		Безсоння, Депресія	Сплутаність свідомості, панічна атака, депресивний настрій, зниження	



Синьків ВВ

			лібідо	
Порушення з боку нервової системи		Головний біль, Млявість, Запаморочення, Парестезії, Дисгевзія	Афазія, Порушення пам'яті, атаксія, синкопе, порушення рівноваги, сенсорні розлади, периферична нейропатія	Токсична лейкоенцефалопатія (дуже рідко)
Порушення з боку органів зору		Підвищене слюзотеча, кон'юнктивіт, подразнення очей	Зниження гостроти зору, диплопія	Стеноз слізної протоки (рідко), розлади з боку рогівки (рідко), кератит (рідко), точковий кератит (рідко)
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату		-	Запаморочення, біль у вухах	
Порушення з боку серця		-	Нестабільна стенокардія, стенокардія напруги, Ішемія міокарда, фібриляція передсердь, аритмія, тахікардія, Синусова тахікардія, прискорене серцебиття (рідко), подовження інтервалу QT (рідко),	Шлуночкові фібриляції, <i>torsade de pointes</i> (рідко), Брадикардія (рідко), спазм судин (рідко).
Порушення з боку судинної системи		Тромбофлебіт	Тромбоз глибоких вен, гіпертонія, петехії, гіпотонія, Приливи жару, Периферичний холод	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		Задишка, носова кровотеча, кашель, Ринорея	Легенева емболія, пневмоторакс, кровохаркання, астма, задишка при фізичному навантаженні	
Порушення з боку шлунково-кишкового	Діарея, блювання, нудота,	Шлунково-кишкова кровотеча, запор,	Кишкова непрохідність, асцит, ентерит,	



Світлана В.В.

кишкового тракту	стоматит, біль у животі	біль у верхній частині живота, Диспепсія, Метеоризм, Сухість у роті	гастрит, дисфагія, біль внизу живота, езофагіт, дискомфорт у животі, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, Коліт, Кров у ступі	
Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів		Гіпербілірубінемія, порушення показників функції печінки	Жовтяниця	Печінкова недостатність (рідко), Холестатичний гепатит (рідко)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Синдром долонно-підшовної еритродизестезії **	Висип, алопеція, еритема, сухість шкіри, свербіж, Гіперпігментація шкіри, Макулярний висип, Десквамація шкіри, дерматит, порушення пігментації, Розлади з боку нігтів	Пухирі, виразка шкіри, висипання, кропив'янка, реакція фоточутливості, Долонна еритема, набряк обличчя, пурпура, синдром радіаційного відкликання	Шкірний червоний вовчак (рідко), тяжкі шкірні реакції, такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко) (див Розділ 4.4.)
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		Біль у кінцівках, біль у спині, артралгія	Набряк суглобів, біль у кістках, Біль в обличчі, скутість опорно-рухового апарату, м'язова слабкість	
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи			Гідронефроз, нетримання сечі, гематурія, Ніктурія, Підвищення креатиніну крові	
Порушення з боку репродуктивної системи та функції молочних залоз		-	Вагінальна кровотеча	
Загальні порушення та стани в місці введення	Втома, астенія	Лихоманка, Периферичний набряк, нездужання, біль у грудях	Набряки, озноб, грипоподібний синдром, м'язова ригідність, Підвищилася температура тіла	

** Виходячи з післяреєстраційного досвіду застосування, стійкий або важкий синдром долонно-підшовної еритродизестезії може зрештою призвести до втрати відбитків пальців (див. розділ 4.4).



Сибак ВВ

Капецитабін у комплексній терапії

У таблиці 5 наведено побічні реакції, пов'язані із застосуванням капецитабіну в комбінації з різними схемами хіміотерапії за кількома показаннями на основі даних з безпеки понад 3000 пацієнтів. Побічні реакції додаються до відповідної групи частоти (дуже часто або часто) відповідно до найвищої частоти, що спостерігається в будь-якому з основних клінічних досліджень, і додаються лише тоді, коли вони спостерігаються на додаток до тих, що спостерігаються при монотерапії капецитабіном або спостерігаються з більш високою частотою у групі порівняно з монотерапією капецитабіном (див. таблицю 4). Нечасті побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні капецитабіну в комбінованій терапії, узгоджуються з побічними реакціями, про які повідомлялося при монотерапії капецитабіном або про монотерапію комбінованим лікарським засобом (у літературі та/або у відповідних коротких характеристиках лікарських засобів).

Деякі з побічних реакцій є реакціями, які зазвичай спостерігаються при застосуванні комбінованого лікарського засобу (наприклад, периферична сенсорна нейропатія при застосуванні доцетакселу або оксаліплатину, гіпертензія, яка спостерігається при застосуванні бевацизумабу); однак не можна виключити загострення при терапії капецитабіном.

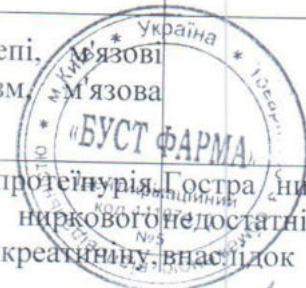
Таблиця 5 Резюме пов'язаних побічних реакцій, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували капецитабін у комбінованому лікуванні на додаток до тих, що спостерігалися при монотерапії капецитабіном або спостерігалися з більш високою частотою у групі порівняно з монотерапією капецитабіном

Система організму	Дуже часто Всі оцінки	Часто Всі оцінки	Рідко/ Дуже Рідко (Післяреєстраційний досвід)
Інфекції та інвазії		Оперізуючий герпес, Інфекція сечовивідних шляхів, кандидоз порожнини рота, Інфекція верхніх дихальних шляхів, Риніт, грип, + інфекція, оральний герпес	
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	+Нейтропенія, +Лейкопенія, +Анемія, +Нейтропенічна лихоманка, Тромбоцитопенія	Пригнічення кісткового мозку, +фебрильна нейтропенія	
Порушення з боку імунної системи	-	Гіперчутливість	
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Зниження апетиту	Гіпокаліємія, Гіпонатріємія, Гіпомагніємія, Гіпокальціємія, Гіперглікемія	
Розлади з боку психіки		Порушення сну, тривога	
Порушення з боку нервової системи	Парестезія, периферична периферична нейропатія, головний біль	дизестезія, нейропатія, сенсорна дисгевзія,	Нейротоксичність, Тремор, Неврагія, реакція гіперчутливості, гіпоестезія



Сібік ВВ

Порушення з боку органів зору	Посилена сльозотеча	Розлади зору, сухість очей, Біль в очах, Порушення зору, нечіткість зору	
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату		Дзвін у вухах Гіпоакузія	
Порушення з боку серця		Фібриляція передсердь, серцева ішемія/інфаркт	
Порушення з боку судинної системи	Набряк нижніх кінцівок, гіпертонія, +емболія та тромбоз	Приливи, артеріальна гіпотензія, гіпертонічний криз, приливи жару, флебіт	
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Біль у горлі, дизестезія глотки	Гикавка, Фарингеальний біль, дисфонія	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Закреп, диспепсія	Крововилив у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, Виразка ротової порожнини, гастрит, здуття живота, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, біль у роті, дисфагія, ректальна кровотеча, біль у нижній частині живота, дизестезія ротової порожнини, парестезія ротової порожнини, Гіпестезія ротової порожнини, дискомфорт у животі	
Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів:		Порушення функції печінки	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція, порушення з боку нігтів	Гіпергідроз, Еритематозний висип, кропив'янка, нічна пітливість	
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Міалгія, артралгія, біль у кінцівках	Біль у щелепі, м'язові спазми, тризм, м'язова слабкість	
Порушення з боку нирок та сечовидільної		Гематурія, зниження кліренсу протейнурія, Гостра/хронічна ниркова недостатність креатиніну, внаслідок	



Світлик ВВ

системи		дизурія	дегідратації (рідко)
Загальні порушення та стани в місці введення	Лихоманка, Слабкість, +Млявість, Непереносимість температур	Запалення слизової оболонки, біль у кінцівках, біль, озноб, біль у грудях, грипоподібний синдром, +лихоманка, Реакція, пов'язана з інфузією, Реакція в місці ін'єкції, Біль у місці інфузії, біль у місці ін'єкції	
Травми, отруєння та процедурні ускладнення		Контузія	

+ Для кожного терміну підрахунок частоти базувався на побічних реакціях усіх ступенів. Для термінів, позначених «+», підрахунок частоти базувався на побічних реакціях 3-4 ступеня. Побічні реакції додаються відповідно до найвищої частоти, яка спостерігається в будь-якому з основних досліджень комбінації.

Опис окремих побічних реакцій Долонно-підшовний синдром (див. розділ 4.4)

При застосуванні капецитабіну в дозі 1250 мг/м² двічі на день з 1 по 14 дні кожні 3 тижні у дослідженнях монотерапії капецитабіном (включаючи дослідження ад'ювантної терапії раку товстої кишки, лікування метастатичного колоректального раку та лікування раку молочної залози) частота долонно-підшовний синдром становила від 53% до 60% всіх ступенів, а також частота 63% спостерігалась у групі капецитабін/доцетаксел для лікування метастатичного раку молочної залози. При застосуванні капецитабіну в дозі 1000 мг/м² двічі на день з 1 по 14 дні кожні 3 тижні частота долонно-підшовний синдром становила від 22% до 30% усіх ступенів при застосування комбінованої терапії капецитабіну.

Мета-аналіз 14 клінічних випробувань з даними більше 4700 пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном або капецитабін у поєднанні з різними схемами хіміотерапії за безліччю показань (рак товстої кишки, колоректальний рак, рак шлунку та молочної залози), показав, що долонно-підшовний синдром (всі ступені) виникав у 2066 (43%) пацієнтів після середнього часу 239 [95% ДІ 201, 288] днів після початку лікування капецитабіном. У всіх об'єднаних дослідженнях наступні коваріати були статистично значимо пов'язані з підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому: збільшення початкової дози капецитабіну (грам), зменшення кумулятивної дози капецитабіну (0,1*кг), збільшення відносної інтенсивності дози протягом перших шести тижнів, збільшення тривалості досліджуваного лікування (тижнів), збільшення віку (з кроком у 10 років), жіноча стать, та хороший стан ефективності за шкалою ECOG на початковому рівні (0 проти >1).

Діарея (див. розділ 4.4.)

Капецитабін може спричиняти діарею, яка спостерігається у 50% пацієнтів.

Результати метааналізу 14 клінічних досліджень з даними більше 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали, що у всіх об'єднаних дослідженнях наступні коваріанти були статистично значуще пов'язані з підвищеним ризиком розвитку діареї: підвищення початкової дози капецитабіну (грам), збільшення тривалості досліджуваного лікування (тижня), збільшення віку (з кроком у 10 років) та жіноча стать. Наступні коваріати були статистично значимо пов'язані зі зниженням ризику розвитку діареї: збільшення кумулятивної дози капецитабіну (0,1*кг) і збільшення відносної інтенсивності дози протягом перших шести тижнів.

Кардіотоксичність (див. розділ 4.4)



Сібік ВВ

На додаток до побічних реакцій, описаних у таблицях 4 і 5, наступні побічні реакції з частотою менше 0,1% були пов'язані із застосуванням монотерапії капецитабіном на основі об'єднаного аналізу клінічних даних з безпеки 7 клінічних досліджень, що включали 949 пацієнтів (2 дослідження фази III та 5 клінічних досліджень фази II при метастатичному колоректальному раку та метастатичному раку молочної залози): кардіоміопатія, серцева недостатність, раптова смерть та шлуночкова екстрасистолія.

Енцефалопатія

На додаток до побічних реакцій, описаних у таблицях 4 і 5, і на основі наведеного вище об'єднаного аналізу клінічних даних безпеки 7 клінічних досліджень, енцефалопатія також була пов'язана із застосуванням монотерапії капецитабіном з частотою менше 0,1%.

Вплив подрібнених або розрізаних таблеток капецитабіну

У разі застосування подрібнених або розрізаних таблеток капецитабіну повідомлялося про такі побічні реакції: подразнення очей, набряк очей, шкірний висип, головний біль, парестезії, діарея, нудота, подразнення шлунку та блювання.

Особливі групи населення

Пацієнти літнього віку (див. розділ 4.2)

Аналіз даних з безпеки пацієнтів старше 60 років, які отримували монотерапію капецитабіном, і аналіз пацієнтів, які отримували комбіновану терапію капецитабіном і доцетакселом, продемонструвала збільшення частоти пов'язаних з лікуванням побічних реакцій 3-го та 4-го ступенів та пов'язаних із лікуванням серйозних побічних реакцій порівняно з пацієнтами віком <60 років. Пацієнти старше 60 років, які отримували капецитабін плюс доцетаксел, також мали більш ранню відмову від лікування через побічні реакції порівняно з пацієнтами віком <60 років.

Результати мета-аналізу 14 клінічних досліджень з даними понад 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали, що в усіх дослідженнях разом збільшення віку (з кроком у 10 років) було статистично значуще пов'язане з підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому і діареї та зі зниженням ризику розвитку нейтропенії.

Стать

Результати мета-аналізу 14 клінічних досліджень з даними понад 4700 пацієнтів, які отримували капецитабін, показали, що в усіх дослідженнях разом жіноча стать була статистично значуще пов'язане з підвищеним ризиком розвитку долонно-підшовного синдрому і діареї та зі зниженням ризику розвитку нейтропенії.

Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи 4.2, 4.4 та 5.2)

Аналіз даних з безпеки пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном (при колоректальному раку) із вихідною нирковою недостатністю, показав збільшення частоти пов'язаних із лікуванням побічних реакцій 3 та 4 ступеня порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (36% у пацієнтів без ниркової недостатності n=268 проти 41% з легким ступенем n=257 та 54% з середнім ступенем n=59 відповідно) (див. розділ 5.2). У пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня тяжкості спостерігається підвищена швидкість зниження дози (44%) порівняно з 33% та 32% у пацієнтів з відсутністю порушення функції нирок або з легким порушенням функції нирок, а також збільшення раннього припинення лікування (21% припинення лікування протягом перших двох циклів), порівняно з 5% та 8% у пацієнтів з відсутньою або легкою нирковою недостатністю.

Повідомлення про побічні реакції

Важливо повідомляти про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє проводити постійний моніторинг співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності:

Кіпр



Смбак В В

Фармацевтичні послуги Міністерства охорони здоров'я СҮ-1475 Нікосія Факс: + 357 22608649 Веб-сайт: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Передозування

Прояви гострого передозування включають нудоту, блювання, діарею, мукозит, подразнення шлунково-кишкового тракту та кровотечу, а також пригнічення функції кісткового мозку. Медичне лікування передозування повинно включати звичайні терапевтичні та підтримуючі медичні заходи, спрямовані на корекцію наявних клінічних проявів і запобігання їх можливим ускладненням.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні препарати, антиметаболіти, код АТХ: L01BC06

Капецитабін є нецитотоксичним карбаматом фторпіримідину, який діє як попередник цитотоксичного фрагмента 5-фторурацилу (5-ФУ) при пероральному введенні. Капецитабін активується у кілька ферментативних стадій (див. розділ 5.2). Фермент, що бере участь у остаточному перетворенні на 5-ФУ, тимидинфосфорилаза (ThyPase), виявляється у пухлинних тканинах, але й у нормальних тканинах, хоча зазвичай у нижчих кількостях. У моделях ксенотрансплантату раку людини капецитабін продемонстрував синергічний ефект у комбінації з доцетакселом, що може бути пов'язане з активацією доцетакселом тимидинфосфорилази.

Є дані про те, що метаболізм 5-ФУ анаболічним шляхом блокує реакцію метилювання дезоксиридинової кислоти в тимідилову, тим самим порушуючи синтез дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Включення 5-ФУ також призводить до інгібування синтезу РНК та білка. Оскільки ДНК та РНК необхідні для поділу та росту клітин, дія 5-ФУ може полягати у створенні дефіциту тимідину, який провокує незбалансоване зростання та загибель клітини. Ефекти депривації ДНК і РНК найбільш помітні на тих клітинах, які швидше проліферують і метаболізують 5-ФУ з більшою швидкістю.

Рак товстої кишки та колоректальний рак

Моноterapia капецитабіном при ад'ювантному раку товстої кишки

Дані одного багатоцентрового рандомізованого контрольованого клінічного дослідження III фази при застосуванні у пацієнтів із раком товстої кишки III стадії (Dukes' C) підтверджують використання капецитабіну для ад'ювантної терапії пацієнтів з раком товстої кишки (дослідження ХАСТ; M66001). У цьому дослідженні 1987 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1250 мг/м² двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшим 1-тижневим періодом відпочинку та 3-тижневими циклами протягом 24 тижнів) або 5-ФУ та лейковорином (режим клініки Мейо: 20 мг/м² лейковорину внутрішньовенно, потім 425 мг/м² внутрішньовенно болюсно 5-ФУ, у дні 1-5, кожні 28 днів протягом 24 тижнів). Капецитабін був принаймні еквівалентним внутрішньовенному введенню 5-ФУ/ЛВ щодо виживаності без рецидиву в популяції згідно з протоколом (коефіцієнт ризику 0,92; 95% ДІ 0,80-1,06). У всій рандомізованій популяції тести на різницю між капецитабіном і 5-ФУ/ЛВ щодо виживаності без рецидиву та загальної виживаності показали співвідношення ризиків 0,88 (95% ДІ 0,77-1,01; p = 0,068) та 0,86 (95% ДІ 0,74-1,01; p = 0,060) відповідно. Середній термін спостереження на момент аналізу становив 6,9 року. У попередньо запланованому багатофакторному аналізі Кокса було продемонстровано перевагу капецитабіну порівняно з болюсним введенням 5-ФУ/ЛВ. У плані статистичного аналізу були попередньо визначені такі фактори для включення в модель: вік, час від операції до рандомізації, стать, початкові рівні РЕА, лімфатичні вузли на початковому рівні та країна. У всій рандомізованій популяції було показано, що капецитабін є кращим за 5-ФУ/ЛВ щодо виживаності без рецидиву (коефіцієнт ризику 0,849; 95% ДІ 0,739-0,976; p = 0,0212), а також щодо загальної виживаності (коефіцієнт ризику 0,828; 95% ДІ 0,705-0,971; p = 0,0203).

Снібок ВР
М

Комбінована терапія ад'ювантного раку товстої кишки

Дані одного багатоцентрового рандомізованого контрольованого клінічного дослідження фази 3 за участю пацієнтів із раком товстої кишки III стадії (Dukes' C) підтверджують використання капецитабіну в комбінації з оксаліплатиною (XELOX) для ад'ювантної терапії пацієнтів з раком товстої кишки (дослідження NO16968). У цьому дослідженні 944 пацієнти були рандомізовані на 3-тижневі цикли протягом 24 тижнів із застосуванням капецитабіну (1000 мг/м^2 двічі на день протягом 2 тижнів з наступним 1-тижневим періодом перерви) у поєднанні з оксаліплатиною (130 мг/м^2 внутрішньовенна інфузія протягом 2-години в день 1 кожні 3 тижні); 942 пацієнти були рандомізовані для болюсного введення 5-ФУ та лейковорину. У первинному аналізі виживання без ознак захворювання (ВБОЗ) у популяції пацієнтів, які отримали не менше однієї дози препарату, що досліджується було показано, що XELOX значно перевершує 5-ФУ/ЛВ ($\text{CP}=0,80$, 95% ДІ=[0,69; 0,93]; $p=0,0045$). Показник ВБОЗ протягом 3 років становив 71% для XELOX проти 67% для 5-ФУ/ЛВ. Аналіз вторинної кінцевої точки частоти рецидивів підтверджує ці результати з $\text{CP} = 0,78$ (95% ДІ=[0,67; 0,92]; $p=0,0024$) для XELOX порівняно з 5-ФУ/ЛВ. XELOX продемонстрував тенденцію до кращого ЗВ із $\text{CP} 0,87$ (95% ДІ=[0,72; 1,05]; $p=0,1486$), що означає зниження ризику смерті на 13%. Показник ЗВ протягом 5 років становив 78% для XELOX проти 74% для 5-ФУ/ЛВ. Дані про ефективність ґрунтуються на середньому періоді спостереження 59 місяців для ЗВ та 57 місяців для ВБОЗ. Частота відміни через небажані явища була вищою в групі комбінованої терапії XELOX (21%) порівняно з групою монотерапії 5-ФУ/ЛВ (9%) у популяції пацієнтів, які отримали не менше однієї дози препарату, що досліджується.

Монотерапія капецитабіном при метастатичному колоректальному раку

Дані двох ідентично розроблених, багатоцентрових, рандомізованих, контрольованих клінічних досліджень фази III (SO14695; SO14796) підтверджують використання капецитабіну для лікування першої лінії метастатичного колоректального раку. У трьох дослідженнях 603 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1250 мг/м^2 двічі на добу протягом 2 тижнів з подальшим 1-тижневим періодом відпочинку та 3-тижневими циклами). 604 пацієнти були рандомізовані для лікування 5-ФУ та лейковорином (схема Мейо: 20 мг/м^2 лейковорину внутрішньовенно, потім 425 мг/м^2 внутрішньовенно болюсно 5-ФУ, у дні 1-5, кожні 28 днів). Загальна частота об'єктивної відповіді у всій рандомізованій популяції (оцінка дослідника) становила 25,7% (капецитабін) проти 16,7% (режим Мейо); $p < 0,0002$. Середній час до прогресування становив 140 днів (капецитабін) проти 144 днів (режим Мейо). Середня виживаність становила 392 дні (капецитабін) проти 391 дня (режим Мейо). Наразі немає порівняльних даних щодо монотерапії капецитабіном колоректального раку порівняно з комбінованими схемами першого ряду.

Комбінована терапія в першій лінії лікування метастатичного колоректального раку

Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III (NO16966) підтверджують використання капецитабіну в комбінації з оксаліплатиною або в комбінації з оксаліплатиною і бевацизумабом для лікування першої лінії метастатичного раку прямої кишки. колоректальний рак. Дослідження складалося з двох частин: початкової частини з 2 групами, у якій 634 пацієнти були рандомізовані у дві різні групи лікування, включаючи XELOX або FOLFOX-4, і подальшої частини 2x2, у якій 1401 пацієнта були рандомізовані в чотири різні групи лікування, включаючи XELOX плюс плацебо, FOLFOX-4 плюс плацебо, XELOX плюс бевацизумаб і FOLFOX-4 плюс бевацизумаб. Схеми лікування див. у таблиці 6.

Таблиця 6 Схеми лікування в дослідженні NO16966 (МКРР)

	Лікування	Початкова доза	Графік дозування
FOLFOX-4	Оксаліплатин	85 мг/м^2 в/в 2 год	Оксаліплатин у 1-й день, кожні 2 тижні
FOLFOX-4	+ Лейковорин	200 мг/м^2 в/в 2 год	Лейковорин на 1-й і 2-й дні,
Бевацизумаб	5-фторурацил	400 мг/м^2	



Сивак В.В.

		внутрішньовенно болюсно, потім 600 мг/м ² внутрішньовенно через 22 години	кожні 2 тижні 5-фторурацил внутрішньовенно болюсно/інфузійно, кожен у 1-й і 2-й дні, кожні 2 тижні
	Плацебо або бевацизумаб	5 мг/кг в/в 30-90 хв	День 1, до FOLFOX-4, кожні 2 тижні
XELOX XELOX + Бевацизумаб	та Оксалиплатин Капецитабін	130 мг/м ² в/в 2 год 1000 мг/м ² перорально двічі на день	Оксалиплатин у 1-й день, кожні 3 тижні Капецитабін перорально двічі на день протягом 2 тижнів (з наступною тижневою перервою у лікуванні)
	Плацебо або бевацизумаб	7.5 мг/кг в/в 30-90 хв	День 1, до XELOX, кожні 3 тижні

У загальному порівнянні була продемонстрована негірша ефективність груп з XELOX, порівняно з групами з FOLFOX-4, з точки зору виживаності без прогресування у популяції відповідних пацієнтів і популяції пацієнтів, які планували лікувати (див. таблицю 7). Результати показують, що XELOX еквівалентний FOLFOX-4 щодо загальної виживаності (див. таблицю 7). Порівняння XELOX плюс бевацизумаб проти FOLFOX-4 плюс бевацизумаб було попередньо визначеним дослідницьким аналізом. У цьому порівнянні підгруп лікування XELOX плюс бевацизумаб був подібним до FOLFOX-4 плюс бевацизумаб щодо виживаності без прогресування (коефіцієнт ризику 1,01; 97,5% ДІ 0,84-1,22). Медіана спостереження на момент проведення первинних аналізів у популяції, яка мала намір лікуватися, становила 1,5 року; дані аналізів після додаткового 1 року спостереження також включені в таблицю 7. Однак аналіз ВБПЗ під час лікування не підтвердив результати загального аналізу ВБПЗ та ЗВ: коефіцієнт ризику XELOX проти FOLFOX-4 становив 1,24 з 97,5% ДІ 1,07-1,44. Незважаючи на те, що аналізи чутливості показують, що відмінності в режимах лікування та час оцінки пухлини впливають на аналіз ВБПЗ при лікуванні, повного пояснення цього результату не знайдено. Таблиця 7 Ключові результати ефективності для аналізу не меншої ефективності дослідження NO16966

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
	XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Популяція	Середній час до події (дні)		СР (97,5% ДІ)
Параметр Виживання без прогресування захворювання			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Параметр Загальне виживання			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ДОДАТКОВИЙ 1 РІК СПОСТЕРЕЖЕННЯ			
Популяція	Середній час до події (дні)		СР (97,5% ДІ)
Параметр Виживання без прогресування захворювання			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Параметр Загальне виживання			

Лібер ВР

ЕРР	600	594	1.00 (0.88; 1,13)
ІТТ	602	596	0.99 (0.88; 1,12)

*ЕРР = відповідна популяція пацієнтів; **ІТТ=популяція, яка планує лікуватися

У рандомізованому контрольованому дослідженні ІІІ фази (CAIRO) вивчався ефект застосування капецитабіну в початковій дозі 1000 мг/м² 2 тижнів кожні 3 тижні в комбінації з іринотеканом для лікування першої лінії пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. 820 пацієнтів були рандомізовані для отримання або послідовного лікування (n=410), або комбінованого лікування (n=410). Послідовне лікування включало лікування першої лінії капецитабіном (1250 мг/м² двічі на день протягом 14 днів), другої лінії іринотекану (350 мг/м² в день 1) і третьої лінії комбінації капецитабіну (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) з оксаліплатином (130 мг/м² у 1-й день). Комбіноване лікування включало лікування капецитабіном першої лінії (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) у поєднанні з іринотеканом (250 мг/м² у день 1) (XELIRI) та капецитабіном другої лінії (1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів) плюс оксаліплатин (130 мг/м² у день 1). Усі цикли лікування проводили з інтервалом у 3 тижні. При лікуванні першої лінії медіана виживаності без прогресування в популяції, яку планували лікувати, становила 5,8 місяця (95% ДІ 5,1-6,2 місяця) для монотерапії капецитабіном і 7,8 місяця (95% ДІ 7,0-8,3 місяця; p=0,0002). для XELIRI. Однак це було пов'язано зі збільшенням частоти розвитку шлунково-кишкової токсичності та нейтропенії під час лікування XELIRI першої лінії (26% та 11% для XELIRI та капецитабіну першої лінії відповідно).

XELIRI порівнювали з 5-ФУ + іринотекан (FOLFIRI) у трьох рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. Схеми XELIRI включали капецитабін 1000 мг/м² двічі на день у дні 1–14 тритижневого циклу в поєднанні з іринотеканом 250 мг/м² у день 1. У найбільшому дослідженні (BICC-C) пацієнти були рандомізовані для отримання відкритої схеми FOLFIRI (n=144), болусної 5-ФУ (mIFL) (n=145) або XELIRI (n=141) і були додатково рандомізовані для отримання або подвійного сліпого лікування целекоксибом, або плацебо. Медіана ВБПЗ становила 7,6 місяця для FOLFIRI, 5,9 місяця для mIFL (p=0,004) для порівняння з FOLFIRI і 5,8 місяця для XELIRI (p=0,015). Медіана ЗВ становила 23,1 місяця для FOLFIRI, 17,6 місяця для mIFL (p=0,09) і 18,9 місяця для XELIRI (p=0,27). У пацієнтів, які отримували XELIRI, спостерігалася надмірна шлунково-кишкова токсичність порівняно з FOLFIRI (діарея 48% і 14% для XELIRI і FOLFIRI відповідно).

У дослідженні EORTC пацієнтів рандомізували для відкритого лікування FOLFIRI (n=41) або XELIRI (n=44) з додатковою рандомізацією до подвійного сліпого лікування целекоксибом або плацебо. Середній ВБПЗ і час загального виживання (ЗВ) були коротшими для XELIRI порівняно з FOLFIRI (ВБПЗ 5,9 проти 9,6 місяців і ЗВ 14,8 проти 19,9 місяців), на додаток до цього повідомлялося про надмірну частоту діареї у пацієнтів, які отримували схему XELIRI (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

У дослідженні, опублікованому Skof та ін., пацієнти були рандомізовані для отримання або FOLFIRI, або XELIRI. Загальна частота відповіді становила 49% у групі XELIRI та 48% у групі FOLFIRI (p=0,76). Наприкінці лікування 37% пацієнтів у групі XELIRI та 26% пацієнтів у групі FOLFIRI не мали ознак захворювання (p=0,56). Токсичність була подібною між різними методами лікування, за винятком нейтропенії, про яку частіше повідомляли у пацієнтів, які отримували FOLFIRI.

Montagnani та ін. використовували результати трьох вищезазначених досліджень, щоб забезпечити загальний аналіз рандомізованих досліджень, у яких порівнювали схеми лікування FOLFIRI та XELIRI при лікуванні мКРР. Значне зниження ризику прогресування було пов'язане з FOLFIRI (СР, 0,76; 95% ДІ 0,62-0,95; p<0,01), що частково пов'язане з поганою переносимістю використовуваних схем XELIRI.

Дані рандомізованого клінічного дослідження (Souglakos et al, 2012), у якому порівнювали FOLFIRI + бевацизумаб і XELIRI + бевацизумаб, не показали суттєвих відмінностей у ВБПЗ або ЗВ між методами лікування. Пацієнти були рандомізовані для отримання або

Сирбок ВВМ

FOLFIRI плюс бевацизумаб (група-А, n=167), або XELIRI плюс бевацизумаб (група-В, n=166). Для групи В у схемі XELIRI використовувався капецитабін 1000 мг/м² двічі на день протягом 14 днів + іринотекан 250 мг/м² у день 1. Середня виживаність без прогресування захворювання (ВБПЗ) становила 10,0 і 8,9 місяців; p=0,64, загальна виживаність 25,7 і 27,5 місяців; p=0,55 і частота відповідей 45,5 і 39,8%; p=0,32 для FOLFIRI-Bev та XELIRI-Bev відповідно. Пацієнти, які отримували XELIRI + бевацизумаб, повідомили про значно більшу частоту діареї, фебрильної нейтропенії та шкірних реакцій долонь і стоп, ніж пацієнти, які отримували FOLFIRI + бевацизумаб, зі значно більшою затримкою лікування, зменшенням дози та припиненням лікування.

Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого дослідження фази II (AIO KRK 0604) підтверджують використання капецитабіну в початковій дозі 800 мг/м² протягом 2 тижнів кожні 3 тижні в комбінації з іринотеканом і бевацизумабом для першої лінії лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком. 120 пацієнтів були рандомізовані для отримання модифікованої схеми XELIRI з капецитабіном 800 мг/м² двічі на день протягом двох тижнів з наступним 7-денним періодом відпочинку, іринотеканом (200 мг/м² у вигляді 30-хвилинної інфузії в 1-й день кожні тижня) та бевацизумабом (7,5 мг/кг у вигляді 30-90-хвилинної інфузії в 1-й день кожні 3 тижні); 127 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1000 мг/м² двічі на день протягом двох тижнів з наступним 7-денним періодом відпочинку), оксаліплатином (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в 1-й день кожні 3 тижні) і бевацизумаб (7,5 мг/кг у вигляді 30-90-хвилинної інфузії в 1-й день кожні 3 тижні). Після середньої тривалості спостереження для досліджуваної популяції 26,2 місяця відповіді на лікування були такими, як показано нижче:

Таблиця 8 Основні результати дослідження AIO KRK

	<i>XELOX + бевацизумаб (ITT: N=127)</i>	<i>Модифікований XELIRI+ бевацизумаб (ITT: N= 120)</i>	<i>Співвідношення ризиків 95% ДІ р- рівень</i>
Виживаність без прогресування захворювання через 6 місяців			
ITT 95% ДІ	76% 69%-84%	84% 77%-90%	-
Середня виживаність без прогресування захворювання			
ITT 95% ДІ	10.4 місяці 9.0 - 12.0	12.1 місяці 10.8 - 13.2	0,93 0.82 - 1.07 p=0.30
Середня загальна виживаність			
ITT 95% ДІ	24.4 місяці 19.3 - 30.7	25.5 місяці 21.0 - 31.0	0,90 0.68 - 1.19 p=0.45

Комбінована терапія в другій лінії лікування метастатичного колоректального раку Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження фази III (NO16967) підтверджують використання капецитабіну в комбінації з оксаліплатином для другої лінії лікування метастатичного колоректального раку. У цьому дослідженні 627 пацієнтів з метастатичною колоректальною карциномою, які отримували попереднє лікування іринотеканом у комбінації з фторпіримідином як терапією першої лінії, були рандомізовані для лікування XELOX або FOLFOX-4. Графік дозування XELOX і FOLFOX-4 (без додавання плацебо або бевацизумабу) наведено в таблиці 6. Було продемонстровано, що XELOX не поступається FOLFOX-4 з точки зору виживаності без прогресування у популяції, які виконали умови протоколу та завершили дослідження і популяції, яку планували лікувати (див. таблицю 9). Результати показують, що XELOX еквівалентний FOLFOX-4 щодо загальної виживаності (див. таблицю 9). Медіана спостереження на момент проведення первинних аналізів у популяції, яка мала намір

Сівак ВВ М

лікуватися, становила 2,1 року; дані аналізів після додаткового 6 місяців спостереження також включені в таблицю 9.

Таблиця 9 Ключові результати ефективності для аналізу не меншої ефективності дослідження NO16967

ПЕРВИННИЙ АНАЛІЗ			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Популяція	Середній час до події (дні)		СР (95% ДІ)
Параметр Виживання без прогресування захворювання			
(PPP*: ITT	154 144	168 146	1,03 (0,87; 1,24) 0,97 (0,83; 1,14)
Параметр Загальне виживання			
PPP ITT	388 363	401 382	1,07 (0,88; 1,31) 1,03 (0,87; 1,23)
ДОДАТКОВІ 6 МІСЯЦІВ СПОСТЕРЕЖЕННЯ			
Популяція	Середній час до події (дні)		СР (95% ДІ)
Параметр Виживання без прогресування захворювання			
PPP ITT	154 143	166 146	1,04 (0,87; 1,24) 0,97 (0,83; 1,14)
Параметр Загальне виживання			
PPP ITT	393 363	402 382	1,05 (0,88; 1,27) 1,02 (0,86; 1,21)

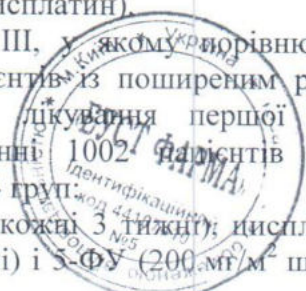
*PPP = популяція пацієнтів, які виконали умови протоколу та завершили дослідження; **ITT=популяція, яка планує лікуватися

Рак шлунку пізньої стадії

Дані багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження III фази за участю пацієнтів з поширеним раком шлунку підтверджують використання капецитабіну для лікування першої лінії поширеного раку шлунку (ML17032). У цьому дослідженні 160 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1000 мг/м² двічі на день протягом 2 тижнів з наступним 7-денним періодом перерви) і цисплатином (80 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії кожні 3 тижні). Загалом 156 пацієнтів були рандомізовані для лікування 5-ФУ (800 мг/м² на день, безперервна інфузія в дні 1-5 кожні 3 тижні) і цисплатином (80 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1, кожні 3 тижні). Капецитабін у комбінації з цисплатином не поступався терапії 5-ФУ у комбінації з цисплатином щодо виживаності без прогресування захворювання в аналізі за протоколом (коефіцієнт ризику 0,81; 95% ДІ 0,63-1,04). Середня виживаність без прогресування захворювання становила 5,6 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 5,0 місяців (5-ФУ + цисплатин). Коефіцієнт ризику для тривалості виживання (загальне виживання) був подібним до коефіцієнта ризику для виживання без прогресування захворювання (коефіцієнт ризику 0,85; 95% ДІ 0,64 -1,13). Середня тривалість виживання становила 10,5 місяців (капецитабін + цисплатин) проти 9,3 місяців (5-ФУ + цисплатин).

Дані рандомізованого багатоцентрового дослідження фази III, у якому порівнювали капецитабін з 5-ФУ та оксалиплатин з цисплатином у пацієнтів із поширеним раком шлунку, підтверджують використання капецитабіну для лікування першої лінії поширеного раку шлунку (REAL-2). У цьому дослідженні 1002 пацієнтів були рандомізовані за факторним дизайном 2x2 в одну з наступних 4 груп:

- ЕЦФ: епірубіцин (50 мг/м² у вигляді болюсу в день 1 кожні 3 тижні); цисплатин (60 мг/м² у вигляді двогодинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) і 5-ФУ (200 мг/м² щодня шляхом безперервної інфузії через катетер).



Сивак ВВ М

- ЕЦК: епірубін (50 мг/м² у вигляді болюсу в день 1 кожні 3 тижні), цисплатин (60 мг/м² у вигляді двогодинної інфузії в день 1 кожні 3 тижні) і капецитабін (625 мг/м² двічі на день безперервно).

- ЕОФ: епірубін (50 мг/м² у вигляді болюсу в день 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1 кожні три тижні) і 5-ФУ (200 мг/м² щодня шляхом безперервної інфузії через катетер).

- ЕОК: епірубін (50 мг/м² у вигляді болюсу в день 1 кожні 3 тижні), оксаліплатин (130 мг/м² у вигляді 2-годинної інфузії в день 1 кожні три тижні) і капецитабін (625 мг/м² двічі на день безперервно).

Аналіз первинної ефективності в популяції за протоколом продемонстрував не меншу ефективність загальної виживаності для схем на основі капецитабіну порівняно з 5-ФУ (співвідношення ризиків 0,86; 95% ДІ 0,8-0,99) і для схем на основі оксаліплатину проти цисплатину (співвідношення ризиків 0,92; 95% ДІ 0,80 -1,1). Середня загальна виживаність становила 10,9 місяців у схемах на основі капецитабіну та 9,6 місяців у схемах на основі 5-ФУ. Середня загальна виживаність становила 10,0 місяців у схемах на основі цисплатину та 10,4 місяців у схемах на основі оксаліплатину.

Капецитабін також використовувався в комбінації з оксаліплатином для лікування прогресуючого раку шлунку. Дослідження при застосування монотерапії капецитабіну показують, що капецитабін діє рак шлунку пізньої стадії.

Рак товстої кишки, колоректальний і рак шлунку пізньої стадії: мета-аналіз

Мета-аналіз шести клінічних досліджень (дослідження SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) підтверджує заміну капецитабіну 5-ФУ у моно- та комбінованому лікуванні раку шлунково-кишкового тракту. Зведений аналіз включає 3097 пацієнтів, які отримували схеми, що містять капецитабін, і 3074 пацієнтів, які отримували схеми, що містять 5-ФУ.

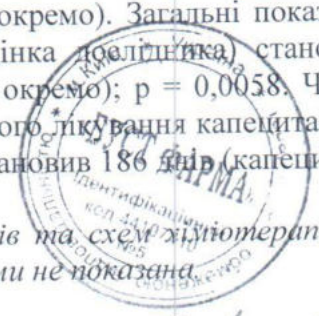
Середній загальний час виживання становив 703 дні (95% ДІ: 671; 745) у пацієнтів, які отримували схеми, що містять капецитабін, і 683 дні (95% ДІ: 646; 715) у пацієнтів, які отримували лікування за схемами, що містять 5-ФУ. Коефіцієнт ризику для загального виживання становив 0,94 (95% ДІ: 0,89; 1,00, p=0,0489), що вказує на те, що схеми, що містять капецитабін, не поступаються схемам, що містять 5-ФУ.

Рак молочної залози

Комбінована терапія капецитабіном і доцетакселом при місцево-поширеному або метастатичному раку молочної залози

Дані одного багатоцентрового, рандомізованого, контрольованого клінічного дослідження III фази підтверджують використання капецитабіну в комбінації з доцетакселом для лікування пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози після неефективності цитотоксичної хіміотерапії, включаючи антрациклін. У цьому дослідженні 255 пацієнтів були рандомізовані для лікування капецитабіном (1250 мг/м² двічі на день протягом 2 тижнів з подальшим 1-тижневим періодом перерви та доцетакселом 75 мг/м² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). 256 пацієнтів були рандомізовані для лікування лише доцетакселом (100 мг/м² у вигляді 1-годинної внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні). Виживання було вищим у групі комбінованого лікування капецитабіном + доцетакселом (p=0,0126). Середня виживаність становила 442 дні (капецитабін + доцетаксел) проти 352 днів (доцетаксел окремо). Загальні показники об'єктивної відповіді у всій рандомізованій популяції (оцінка дослідника) становили 41,6% (капецитабін + доцетаксел) проти 29,7% (доцетаксел окремо); p = 0,0058. Час до прогресування захворювання був кращим у групі комбінованого лікування капецитабіном + доцетакселом (p<0,0001). Середній час до прогресування становив 186 днів (капецитабін + доцетаксел) проти 128 днів (доцетаксел окремо).

Монотерапія капецитабіном після неефективності таксанів та схем хіміотерапії, що містить антрациклін, і для тих, кому терапія антрациклінами не показана



Свибак ВВ М

Дані двох багатоцентрових клінічних досліджень фази II підтверджують використання монотерапії капецитабіном для лікування пацієнтів після неефективності таксанів та схем хіміотерапії, що містить антрациклін, або для тих, кому подальша терапія антрациклінами не показана. У цих дослідженнях загалом 236 пацієнтів отримували капецитабін (1250 мг/м^2 двічі на день протягом 2 тижнів з подальшим 1-тижневим періодом перерви). Загальний рівень об'єктивної відповіді (оцінка дослідника) становив 20% (перше дослідження) та 25% (друге дослідження). Середній час до прогресування становив 93 і 98 днів. Середня виживаність становила 384 і 373 дні.

Всі показання

Мета-аналіз 14 клінічних досліджень з даними понад 4700 пацієнтів, які отримували монотерапію капецитабіном або капецитабіном у комбінації з різними схемами хіміотерапії за кількома показаннями (рак товстої кишки, колоректальний рак, рак шлунку та молочної залози), показав, що у пацієнтів, які приймали капецитабін, у яких розвинувся долонно-підшовний синдром мали довшу загальну виживаність порівняно з пацієнтами, у яких синдром не розвинувся: медіана загальної виживаності 1100 днів (95% ДІ 1007; 1200) проти 691 дня (95% ДІ 638; 754) із коефіцієнтом ризику 0,61 (95% ДІ 0,56; 0,66).

Застосування у дітей

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від обов'язку проводити дослідження референтного препарату в усіх підгрупах педіатричної популяції при аденокарциномі товстої та прямої кишки, аденокарциномі шлунку та карциномі молочної залози (див. розділ 4.2 для інформації про застосування у дітей).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетика капецитабіну була оцінена в діапазоні доз $502\text{--}3514 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$. Параметри капецитабіну, 5'-дезоксидифурцидину (5'-ДФЦР) і 5'-дезоксидифуридину (5'-ДФУР), виміряні на 1 і 14 дні, були подібними. AUC 5-ФУ була на 30%–35% вищою на 14 день. Зменшення дози капецитабіну зменшує системну експозицію 5-ФУ більше, ніж пропорційно дозі, через нелінійну фармакокінетику активного метаболіту.

Всмоктування

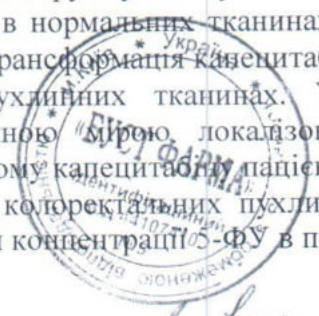
Після перорального прийому капецитабін швидко та екстенсивно всмоктується з подальшим інтенсивним перетворенням на метаболіти 5'-ДФЦР та 5'-ДФУР. Застосування з їжею знижує швидкість всмоктування капецитабіну, але призводить лише до незначного впливу на AUC 5'-ДФУР та на AUC наступного метаболіту 5-ФУ. У дозі 1250 мг/м^2 на 14-й день із застосуванням після прийому їжі пікові концентрації в плазмі (C_{max} у нг/мл) для капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ та ФБАЛ становили 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 і 5,46 відповідно. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max} у годинах) становив 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 та 3,34. Значення AUC_{0-t} у нг*год/мл становили 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 і 36,3.

Розподіл

Дослідження плазми людини *in vitro* показали, що капецитабін, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР і 5-ФУ зв'язуються з білками на 54%, 10%, 62% і 10%, головним чином з альбуміном.

Біотрансформація

Капецитабін спочатку метаболізується печінковою карбоксилестеразою до 5'-ДФЦР, який потім перетворюється на 5'-ДФУР цитидиндезаміназою, яка переважно локалізується в печінці та пухлинних тканинах. Подальша каталітична активація 5'-ДФУР потім відбувається тимідинфосфорилазою (ThyPase). Ферменти, що беруть участь у каталітичній активації, знаходяться в пухлинних тканинах, але також і в нормальних тканинах, хоча зазвичай на менших рівнях. Послідовна ферментативна біотрансформація капецитабіну до 5-ФУ призводить до вищих його концентрацій у пухлинних тканинах. У разі колоректальних пухлин генерація 5-ФУ, мабуть, значною мірою, локалізована в пухлинних стромальних клітинах. Після перорального прийому капецитабіну пацієнтами з колоректальним раком відношення концентрації 5-ФУ у колоректальних пухлинах до прилеглих тканин становило 3,2 (від 0,9 до 8,0). Відношення концентрації 5-ФУ в пухлині



Григор ВВ

до плазми складало 21,4 (від 3,9 до 59,9, $n=8$), тоді як відношення у здорових тканинах до плазми було 8,9 (від 3,0 до 25,8, $n=8$). Було визначено, що активність тимідинфосфорилази в первинній колоректальній пухлині в 4 рази більша, ніж у прилеглій нормальній тканині. Згідно з імуногістохімічними дослідженнями, тимідинфосфорилаза значною мірою локалізована в стромальних клітинах пухлини.

5-ФУ далі катаболізується ферментом дигідропіримідиндегідрогеназою (ДПД) до набагато менш токсичного дигідро-5-фторурацилу (ФУГ2). Дигідропіримідиназа розщеплює піримідинове кільце з утворенням 5-фторуейдопропіонової кислоти (ФУПК). Нарешті, β -урейдо-пропіоназа розщеплює ФУПК до α -флуоро- β -аланіну (ФБАЛ), який виводиться із сечею. Активність дигідропіримідиндегідрогенази (ДПД) є кроком обмеження швидкості.

Дефіцит ДПД може призвести до підвищення токсичності капецитабіну (див. розділи 4.3 та 4.4). Виведення

Період напіввиведення ($t_{1/2}$ у годинах) капецитабіну, 5'-ДФЦР, 5'-ДФУР, 5-ФУ та ФБАЛ становив 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 і 3,23 відповідно. Капецитабін та його метаболіти переважно виводиться з сечею; 95,5 % введеної дози капецитабіну виявляється в сечі. Виділення з калом мінімальне (2,6%). Основним метаболітом, який виділяється із сечею, є ФБАЛ, що становить 57 % введеної дози. Близько 3 % введеної дози виводиться із сечею в незміненому вигляді.

Комбінована терапія

Дослідження І фази, в яких оцінювали вплив капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу чи паклітакселу і навпаки, не показали жодного впливу капецитабіну на фармакокінетику доцетакселу чи паклітакселу (C_{max} і AUC) і жодного впливу доцетакселу чи паклітакселу на фармакокінетику 5'-ДФУР.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Популяційний фармакокінетичний аналіз проводили після лікування капецитабіном 505 пацієнтів з колоректальним раком у дозі 1250 мг/м² двічі на день. Стать, наявність або відсутність метастазів у печінці на початку дослідження, стан за Карновським, загальний білірубін, сироватковий альбумін, АСАТ та АЛАТ не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику 5'-ДФУР, 5-ФУ та ФБАЛ.

Пацієнти з порушенням функції печінки внаслідок метастазів у печінці

За даними фармакокінетичного дослідження за участю онкологічних пацієнтів із легким або помірним порушенням функції печінки внаслідок метастазів у печінці, встановлено, що біодоступність капецитабіну та експозиція 5-ФУ можуть підвищуватися порівняно з пацієнтами без порушення функції печінки. Фармакокінетичні дані щодо пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю відсутні.

Пацієнти з порушенням функції нирок

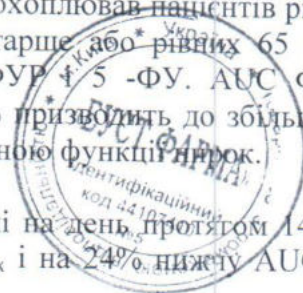
На підставі фармакокінетичного дослідження за участю онкологічних пацієнтів із порушенням функції нирок від легкого до тяжкого ступеня немає доказів впливу кліренсу креатиніну на фармакокінетику незмінного препарату та 5-ФУ. Було виявлено, що кліренс креатиніну впливає на системну експозицію 5'-ДФУР (збільшення AUC на 35 % при зниженні кліренсу креатиніну на 50 %) і ФБАЛ (збільшення AUC на 114 % при зниженні кліренсу креатиніну на 50 %). ФБАЛ є метаболітом без антипроліферативної активності.

Пацієнти літнього віку

На підставі популяційного фармакокінетичного аналізу, який охоплював пацієнтів різного віку (від 27 до 86 років) і включав 234 (46%) пацієнтів старше або рівних 65 років, встановлено, що вік не впливає на фармакокінетику 5'-ДФУР та 5-ФУ. AUC ФБАЛ збільшувалася в залежності від віку (збільшення віку на 20% призводить до збільшення AUC ФБАЛ на 15%). Ймовірно, це збільшення пов'язане зі зміною функції нирок.

Етнічні фактори

Після перорального застосування 825 мг/м² капецитабіну двічі на день протягом 14 днів японські пацієнти ($n=18$) мали приблизно на 36% нижчу C_{max} і на 24% нижчу AUC для



Сибак ВВ см

капецитабіну, ніж європеїдні пацієнти ($n=22$). Японські пацієнти також мали приблизно на 25% нижчу C_{max} і на 34% нижчу AUC для ФБАЛ, ніж європеїдні пацієнти. Клінічна значущість цих відмінностей невідома. Не спостерігалось істотних відмінностей у впливі інших метаболітів (5'-ДФЦР, 5'-ДФУР і 5-ФУ).

5.3 Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях токсичної дії при повторному введенні щоденне пероральне введення капецитабіну яванським макакам і мишам чинило токсичну дію на шлунково-кишковий тракт, лімфоїдну та гемопоетичну системи, характерну для фторпіримідинів. Ці токсичні ефекти були оборотними. При застосуванні капецитабіну спостерігалася шкірна токсичність, що характеризувалася дегенеративними/регресивними змінами. Капецитабін не мав токсичного впливу на печінку та ЦНС. Серцево-судинна токсичність (наприклад, подовження PR- та QT-інтервалів) була виявлена у яванських макак після внутрішньовенного введення (100 мг/кг), але не після повторного перорального введення (1379 мг/м²/день).

Дворічне дослідження канцерогенності на мишах не виявило доказів канцерогенності капецитабіну.

Під час стандартних досліджень фертильності у самок мишей, які отримували капецитабін, спостерігалось погіршення фертильності; проте цей ефект був оборотним після періоду без введення лікарського засобу. Крім того, під час 13-тижневого дослідження атрофічні та дегенеративні зміни відбулися в репродуктивних органах самців мишей; однак ці ефекти були оборотними після періоду без введення лікарського засобу (див. розділ 4.6).

У дослідженнях ембріотоксичності та тератогенності на мишах спостерігалось дозозалежне підвищення резорбції у плода та тератогенності. У мавп при застосуванні високих доз спостерігалися аборт і загибель ембріона, але доказів тератогенності не було. Капецитабін не був мутагенним *in vitro* для бактерій (тест Еймса) або клітин ссавців (аналіз мутації гена китайського хом'яка V79/HPRT). Однак, подібно до інших аналогів нуклеозидів (тобто 5-ФУ), капецитабін проявляв кластогенність у лімфоцитах людини (*in vitro*), і в мікроядерних тестах кісткового мозку мишей спостерігалася позитивна тенденція (*in vivo*).

6. Фармацевтична інформація

6.1 Допоміжні речовини

Ядро:

Кроскармелоза натрію

Целюлоза мікрокристалічна

Гіпромелоза

Кремнезем колоїдний безводний

Магнію стеарат

Плівкове покриття:

Гіпромелоза

Діоксид титану E171

Тальк

Макрогол 400

Червоний оксид заліза E172

Жовтий оксид заліза E172

6.2 Основні випадки несумісності

Не застосовується.

6.3 Термін придатності.

36 місяці

6.4 Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30 °C.

6.5 Упаковка.



Саввак В.В.

Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг: ПВХ/ПВДХ-алюмінієві і ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієві блістери. В упаковці 60 таблеток.

Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг: ПВХ/ПВДХ-алюмінієві і ПВХ/ПЕ/ПВДХ-алюмінієві блістери. В упаковці 120 таблеток.

Не всі розміри упаковок можуть бути продані.

6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації та інших способах поводження

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

7. Власник реєстраційного посвідчення

ТОВ "Ремедика"

Ахарнон Стр., Лімассол Індустріал Стате,
3056 Лімассол, Кіпр

8. Номер реєстраційного посвідчення

Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 150 мг: 021625 Капетрал, таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг: 021626

9. Дата першої реєстрації лікарського засобу

Дата першої реєстрації лікарського засобу: 21 грудня 2012 р. Дата останнього продовження: 28 травня 2019 р

10. Дата останнього перегляду.

02.11.2021

Лише для внутрішнього використання: cy-spc-kapetral-fc-tabs-v10-r00-a0



Сибак ВВ
М

UA/19712/01/01
UA/19712/01/02
big 14.11.2022

30

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. TRADE NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Kapetral 150 mg film-coated tablets

Kapetral 500 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Kapetral 150 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains capecitabine 150 mg.

Kapetral 500 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains capecitabine 500 mg.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Kapetral 150 mg film-coated tablets: Light-peach, oval, film-coated tablets embossed with "150" on one side, of approximate dimensions 11.4 mm x 5.9 mm.

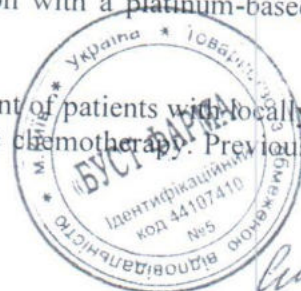
Kapetral 500 mg film-coated tablets: Peach, oblong capsule-shaped, film-coated tablets embossed with "500" on one side, of approximate dimensions 17.1 mm x 8.1 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Kapetral is indicated for the treatment of:

- for the adjuvant treatment of patients following surgery of stage III (Dukes' stage C) colon cancer (see section 5.1).
- metastatic colorectal cancer (see section 5.1).
- first-line treatment of advanced gastric cancer in combination with a platinum-based regimen (see section 5.1).
- in combination with docetaxel (see section 5.1) for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy. Previous therapy should have included an anthracycline.



- as monotherapy for the treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of taxanes and an anthracycline-containing chemotherapy regimen or for whom further anthracycline therapy is not indicated.

4.2 Posology and method of administration

Kapetral should only be prescribed by a qualified physician experienced in the utilisation of anti-neoplastic medicinal products. Careful monitoring during the first cycle of treatment is recommended for all patients.

Treatment should be discontinued if progressive disease or intolerable toxicity is observed. Standard and reduced dose calculations according to body surface area for starting doses of Kapetral of 1250 mg/ m² and 1000 mg/ m² are provided in tables 1 and 2, respectively.

Posology

Recommended posology (see section 5.1):

Monotherapy

Colon, colorectal and breast cancer

Given as monotherapy, the recommended starting dose for capecitabine in the adjuvant treatment of colon cancer, in the treatment of metastatic colorectal cancer or of locally advanced or metastatic breast cancer is 1250 mg/ m² administered twice daily (morning and evening; equivalent to 2500 mg/ m² total daily dose) for 14 days followed by a 7-day rest period. Adjuvant treatment in patients with stage III colon cancer is recommended for a total of 6 months.

Combination therapy

Colon, colorectal and gastric cancer

In combination treatment, the recommended starting dose of capecitabine should be reduced to 800 – 1000 mg/ m² when administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period, or to 625 mg/ m² twice daily when administered continuously (see section 5.1). For combination with irinotecan, the recommended starting dose is 800 mg/ m² when administered twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period combined with irinotecan 200 mg/ m² on day 1. The inclusion of bevacizumab in a combination regimen has no effect on the starting dose of capecitabine. Premedication to maintain adequate hydration and anti-emesis according to the cisplatin summary of product characteristics should be started prior to cisplatin administration for patients receiving the capecitabine plus cisplatin combination. Premedication with antiemetics according to the oxaliplatin summary of product characteristics is recommended for patients receiving the capecitabine plus oxaliplatin combination. Adjuvant treatment in patients with stage III colon cancer is recommended for a duration of 6 months.

Breast cancer

In combination with docetaxel, the recommended starting dose of capecitabine in the treatment of metastatic breast cancer is 1250 mg/ m² twice daily for 14 days followed by a 7-day rest period, combined with docetaxel at 75 mg/ m² as a 1 hour intravenous infusion every 3 weeks. Pre-medication with an oral corticosteroid such as dexamethasone according to the docetaxel summary of product characteristics should be started prior to docetaxel administration for patients receiving the capecitabine plus docetaxel combination.

Kapetral Dose Calculations

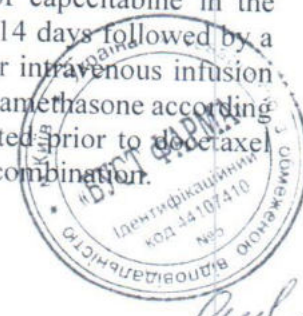
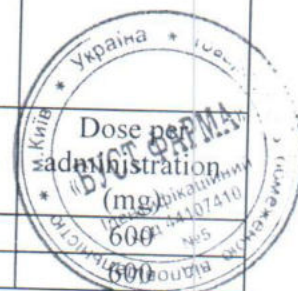


Table 1 Standard and reduced dose calculations according to body surface area for a starting dose of capecitabine of 1250 mg/m²

	Dose level 1250 mg/m ² (twice daily)				
	Full dose 1250 mg/m ²	Number of 150 mg tablets and/or 500 mg tablets per administration (each administration to be given morning and evening)		Reduced dose (75%) 950 mg/m ²	Reduced dose (50%) 625 mg/m ²
Body Surface Area (m ²)	Dose per administration (mg)	150 mg	500 mg	Dose per administration (mg)	Dose per administration (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

Table 2 Standard and reduced dose calculations according to body surface area for a starting dose of capecitabine of 1000 mg/m²

	Dose level 1000 mg/m ² (twice daily)				
	Full dose 1000 mg/m ²	Number of 150 mg tablets and/or 500 mg tablets per administration (each administration to be given morning and evening)		Reduced dose (75%) 750 mg/m ²	Reduced dose (50%) 500 mg/m ²
Body Surface Area (m ²)	Dose per administration (mg)	150 mg	500 mg	Dose per administration (mg)	Dose per administration (mg)
≤1.26	1150	1	2	800	600
1.27 -1.38	1300	2	2	1000	600



Curban BB

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

Posology adjustments during treatment:

General

Toxicity due to capecitabine administration may be managed by symptomatic treatment and/or modification of the dose (treatment interruption or dose reduction). Once the dose has been reduced, it should not be increased at a later time. For those toxicities considered by the treating physician to be unlikely to become serious or life-threatening, e.g. alopecia, altered taste, nail changes, treatment can be continued at the same dose without reduction or interruption. Patients taking capecitabine should be informed of the need to interrupt treatment immediately if moderate or severe toxicity occurs. Doses of capecitabine omitted for toxicity are not replaced. The following are the recommended dose modifications for toxicity:

Table 3 Capecitabine Dose Reduction Schedule (3-weekly Cycle or Continuous Treatment)

Toxicity grades*	Dose changes within a treatment cycle	Dose adjustment for next cycle/dose (% of starting dose)
• <i>Grade 1</i>	Maintain dose level	Maintain dose level
• <i>Grade 2</i>		
-1st appearance	Interrupt until resolved to grade 0-1	100 %
-2nd appearance		75 %
-3rd appearance		50 %
-4th appearance	Discontinue treatment permanently	Not applicable
• <i>Grade 3</i>		
-1st appearance	Interrupt until resolved to grade 0-1	75 %
-2nd appearance		50 %
-3rd appearance	Discontinue treatment permanently	Not applicable
• <i>Grade 4</i>		
-1st appearance	Discontinue permanently or If physician deems it to be in the patient's best interest to continue, interrupt until resolved to grade 0-1	50 %
-2nd appearance	Discontinue permanently	Not applicable



34

*According to the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1) or the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, version 4.0. For hand-foot syndrome and hyperbilirubinemia, see section 4.4.

Haematology

Patients with baseline neutrophil counts of $<1.5 \times 10^9/L$ and/or thrombocyte counts of $<100 \times 10^9/L$ should not be treated with capecitabine. If unscheduled laboratory assessments during a treatment cycle show that the neutrophil count drops below $1.0 \times 10^9/L$ or that the platelet count drops below $75 \times 10^9/L$, treatment with capecitabine should be interrupted.

Dose modifications for toxicity when capecitabine is used as a 3 weekly cycle in combination with other agents

Dose modifications for toxicity when capecitabine is used as a 3 weekly cycle in combination with other medicinal products should be made according to Table 3 above for capecitabine and according to the appropriate summary of product characteristics for the other medicinal product(s).

At the beginning of a treatment cycle, if a treatment delay is indicated for either capecitabine or the other medicinal product(s), then administration of all therapy should be delayed until the requirements for restarting all medicinal products are met.

During a treatment cycle for those toxicities considered by the treating physician not to be related to capecitabine, capecitabine should be continued and the dose of the other medicinal product should be adjusted according to the appropriate Prescribing Information.

If the other medicinal product(s) have to be discontinued permanently, capecitabine treatment can be resumed when the requirements for restarting capecitabine are met.

This advice is applicable to all indications and to all special populations.

Dose modifications for toxicity when capecitabine is used continuously in combination with other medicinal products:

Dose modifications for toxicity when capecitabine is used continuously in combination with other medicinal products should be made according to Table 3 above for capecitabine and according to the appropriate summary of product characteristics for the medicinal product(s).

Posology adjustments for special populations:

Hepatic impairment

Insufficient safety and efficacy data are available in patients with hepatic impairment to provide a dose adjustment recommendation. No information is available on hepatic impairment due to cirrhosis or hepatitis.

Renal impairment

Capecitabine is contraindicated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance below 30 ml/min [Cockcroft and Gault] at baseline). The incidence of grade 3 or 4 adverse reactions in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min at baseline) is increased compared to the overall population. In patients with moderate renal impairment at baseline, a dose reduction to 75% for a starting dose of 1250 mg/m² is recommended. In patients with moderate renal impairment at baseline, no dose reduction is required for a starting dose of 1000 mg/m². In patients with mild renal

31

impairment (creatinine clearance 51-80 ml/min at baseline) no adjustment of the starting dose is recommended. Careful monitoring and prompt treatment interruption is recommended if the patient develops a grade 2, 3 or 4 adverse event during treatment and subsequent dose adjustment as outlined in Table 3 above. If the calculated creatinine clearance decreases during treatment to a value below 30 ml/min, capecitabine should be discontinued. These dose adjustment recommendations for renal impairment apply both to monotherapy and combination use (see also section "Elderly" below).

Elderly

During capecitabine monotherapy, no adjustment of the starting dose is needed. However, grade 3 or 4 treatment-related adverse reactions were more frequent in patients ≥ 60 years of age compared to younger patients.

When capecitabine was used in combination with other medicinal products, elderly patients (≥ 65 years) experienced more grade 3 and grade 4 adverse drug reactions, including those leading to discontinuation, compared to younger patients. Careful monitoring of patients ≥ 60 years of age is advisable.

- *In combination with docetaxel:* an increased incidence of grade 3 or 4 treatment-related adverse reactions and treatment-related serious adverse reactions were observed in patients 60 years of age or more (see section 5.1). For patients 60 years of age or more, a starting dose reduction of capecitabine to 75% (950 mg/ m² twice daily) is recommended. If no toxicity is observed in patients ≥ 60 years of age treated with a reduced capecitabine starting dose in combination with docetaxel, the dose of capecitabine may be cautiously escalated to 1250 mg/ m² twice daily.

Paediatric population

There is no relevant use of capecitabine in the paediatric population in the indications colon, colorectal, gastric and breast cancer.

Method of administration

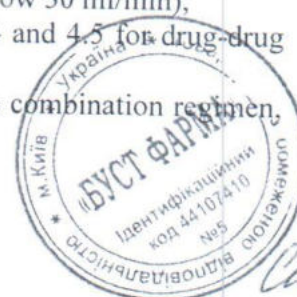
Oral administration. Capecitabine tablets should be swallowed whole with water within 30 minutes after a meal.

Capecitabine tablets should not be crushed or cut.

4.3 Contraindications

- History of severe and unexpected reactions to fluoropyrimidine therapy,
- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or fluorouracil,
- Known complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency (see section 4.4),
- During pregnancy and lactation,
- In patients with severe leucopenia, neutropenia, or thrombocytopenia,
- In patients with severe hepatic impairment,
- In patients with severe renal impairment (creatinine clearance below 30 ml/min),
- Recent or concomitant treatment with brivudine (see section 4.4 and 4.5 for drug-drug interaction),
- If contraindications exist to any of the medicinal products in the combination regimen, that medicinal product should not be used.

4.4 Special warnings and precautions for use



Brivudine must not be administered concomitantly with capecitabine. Fatal cases have been reported following this drug interaction. There must be at least a 4-week waiting period between end of treatment with brivudine and start of capecitabine therapy. Treatment with brivudine can be started 24 hours after the last dose of capecitabine (see section 4.3 and 4.5).

In the event of accidental administration of brivudine to patients being treated with capecitabine, effective measures should be taken to reduce the toxicity of capecitabine. Immediate admission to hospital is recommended. All measures should be initiated to prevent systemic infections and dehydration.

Dose limiting toxicities

Dose limiting toxicities include diarrhoea, abdominal pain, nausea, stomatitis and hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia). Most adverse reactions are reversible and do not require permanent discontinuation of therapy, although doses may need to be withheld or reduced.

Diarrhoea

Patients with severe diarrhoea should be carefully monitored and given fluid and electrolyte replacement if they become dehydrated. Standard antidiarrhoeal treatments (e.g. loperamide) may be used. NCIC CTC grade 2 diarrhoea is defined as an increase of 4 to 6 stools/day or nocturnal stools, grade 3 diarrhoea as an increase of 7 to 9 stools/day or incontinence and malabsorption. Grade 4 diarrhoea is an increase of ≥ 10 stools/day or grossly bloody diarrhoea or the need for parenteral support. Dose reduction should be applied as necessary (see section 4.2).

Dehydration

Dehydration should be prevented or corrected at the onset. Patients with anorexia, asthenia, nausea, vomiting or diarrhoea may rapidly become dehydrated. Dehydration may cause acute renal failure, especially in patients with pre-existing compromised renal function or when capecitabine is given concomitantly with known nephrotoxic products. Acute renal failure secondary to dehydration might be potentially fatal. If grade 2 (or higher) dehydration occurs, capecitabine treatment should be immediately interrupted and the dehydration corrected. Treatment should not be restarted until the patient is rehydrated and any precipitating causes have been corrected or controlled. Dose modifications applied should be applied for the precipitating adverse event as necessary (see section 4.2).

Hand-foot syndrome

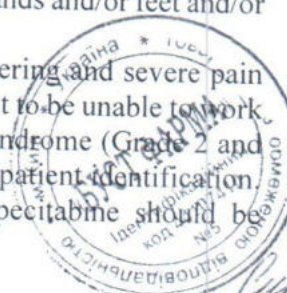
Hand and foot syndrome also known as hand-foot skin reaction or palmar-plantar erythrodysesthesia or chemotherapy induced acral erythema.

Grade 1 hand-foot syndrome is defined as numbness, dysesthesia/paresthesia, tingling, painless swelling or erythema of the hands and/or feet and/or discomfort which does not disrupt the patient's normal activities.

Grade 2 hand-foot syndrome is painful erythema and swelling of the hands and/or feet and/or discomfort affecting the patient's activities of daily living.

Grade 3 hand-foot syndrome is moist desquamation, ulceration, blistering and severe pain of the hands and/or feet and/or severe discomfort that causes the patient to be unable to work or perform activities of daily living. Persistent or severe hand-foot syndrome (Grade 2 and above) can eventually lead to loss of fingerprints which could impact patient identification.

If grade 2 or 3 hand-foot syndrome occurs, administration of capecitabine should be



Curbar 85
MP

38

interrupted until the event resolves or decreases in intensity to grade 1. Following grade 3 hand-foot syndrome, subsequent doses of capecitabine should be decreased. When capecitabine and cisplatin are used in combination, the use of vitamin B6 (pyridoxine) is not advised for symptomatic or secondary prophylactic treatment of hand-foot syndrome, because of published reports that it may decrease the efficacy of cisplatin. There is some evidence that dexpantenol is effective for hand-foot syndrome prophylaxis in patients treated with Kapetral.

Cardiotoxicity

Cardiotoxicity has been associated with fluoropyrimidine therapy, including myocardial infarction, angina, dysrhythmias, cardiogenic shock, sudden death and electrocardiographic changes (including very rare cases of QT prolongation). These adverse reactions may be more common in patients with a prior history of coronary artery disease. Cardiac arrhythmias (including ventricular fibrillation, torsade de pointes and bradycardia), angina pectoris, myocardial infarction, heart failure and cardiomyopathy have been reported in patients receiving capecitabine. Caution must be exercised in patients with history of significant cardiac disease, arrhythmias and angina pectoris (See section 4.8).

Hypo-or hypercalcaemia

Hypo-or hypercalcaemia has been reported during capecitabine treatment. Caution must be exercised in patients with pre-existing hypo-or hypercalcaemia (see section 4.8).

Central or peripheral nervous system disease

Caution must be exercised in patients with central or peripheral nervous system disease, e.g. brain metastasis or neuropathy (see section 4.8).

Diabetes mellitus or electrolyte disturbances

Caution must be exercised in patients with diabetes mellitus or electrolyte disturbances, as these may be aggravated during capecitabine treatment.

Coumarin-derivative anticoagulation

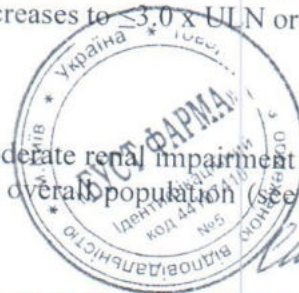
In a drug interaction study with single-dose warfarin administration, there was a significant increase in the mean AUC (+57%) of S-warfarin. These results suggest an interaction, probably due to an inhibition of the cytochrome P450 2C9 isoenzyme system by capecitabine. Patients receiving concomitant capecitabine and oral coumarin-derivative anticoagulant therapy should have their anticoagulant response (INR or prothrombin time) monitored closely and the anticoagulant dose adjusted accordingly (see section 4.5).

Hepatic impairment

In the absence of safety and efficacy data in patients with hepatic impairment, capecitabine use should be carefully monitored in patients with mild to moderate liver dysfunction, regardless of the presence or absence of liver metastasis. Administration of capecitabine should be interrupted if treatment-related elevations in bilirubin of $>3.0 \times \text{ULN}$ or treatment-related elevations in hepatic aminotransferases (ALT, AST) of $>2.5 \times \text{ULN}$ occur. Treatment with capecitabine monotherapy may be resumed when bilirubin decreases to $\leq 3.0 \times \text{ULN}$ or hepatic aminotransferases decrease to $\leq 2.5 \times \text{ULN}$.

Renal impairment

The incidence of grade 3 or 4 adverse reactions in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 ml/min) is increased compared to the overall population (see



section 4.2 and 4.3).

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency

DPD activity is rate limiting in the catabolism of 5-fluorouracil (see Section 5.2). Patients with DPD deficiency are therefore at increased risk of fluoropyrimidines-related toxicity, including for example stomatitis, diarrhoea, mucosal inflammation, neutropenia and neurotoxicity.

DPD-deficiency related toxicity usually occurs during the first cycle of treatment or after dose increase.

Complete DPD deficiency

Complete DPD deficiency is rare (0.01-0.5% of Caucasians). Patients with complete DPD deficiency are at high risk of life-threatening or fatal toxicity and must not be treated with Kapetral (see section 4.3).

Partial DPD deficiency

Partial DPD deficiency is estimated to affect 3-9% of the Caucasian population. Patients with partial DPD deficiency are at increased risk of severe and potentially life-threatening toxicity. A reduced starting dose should be considered to limit this toxicity. DPD deficiency should be considered as a parameter to be taken into account in conjunction with other routine measures for dose reduction.

Initial dose reduction may impact the efficacy of treatment. In the absence of serious toxicity, subsequent doses may be increased with careful monitoring.

Testing for DPD deficiency

Phenotype and/or genotype testing prior to the initiation of treatment with Kapetral is recommended despite uncertainties regarding optimal pre-treatment testing methodologies. Consideration should be given to applicable clinical guidelines.

Genotypic characterisation of DPD deficiency

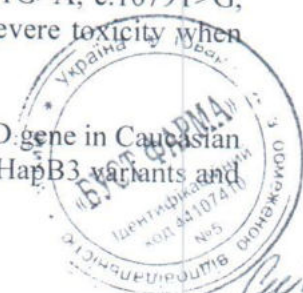
Pre-treatment testing for rare mutations of the DPYD gene can identify patients with DPD deficiency.

The four DPYD variants c.1905+1G>A [also known as DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 can cause complete absence or reduction of DPD enzymatic activity. Other rare variants may also be associated with an increased risk of severe or life-threatening toxicity.

Certain homozygous and compound heterozygous mutations in the DPYD gene locus (e.g. combinations of the four variants with at least one allele of c.1905+1G>A or c.1679T>G) are known to cause complete or near complete absence of DPD enzymatic activity.

Patients with certain heterozygous DPYD variants (including c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3 variants) have increased risk of severe toxicity when treated with fluoropyrimidines.

The frequency of the heterozygous c.1905+1G>A genotype in the DPYD gene in Caucasian patients is around 1%, 1.1% for c.2846A>T, 2.6-6.3% for c.1236G>A/HapB3 variants and 0.07 to 0.1% for c.1679T>G.



Data on the frequency of the four DPYD variants in other populations than Caucasian is limited. At the present, the four DPYD variants (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T and c.1236G>A/HapB3) are considered virtually absent in populations of African (-American) or Asian origin.

Phenotypic characterisation of DPD deficiency

For phenotypic characterisation of DPD deficiency, the measurement of pre-therapeutic blood levels of the endogenous DPD substrate uracil (U) in plasma is recommended.

Elevated pre-treatment uracil concentrations are associated with an increased risk of toxicity. Despite uncertainties on uracil thresholds defining complete and partial DPD deficiency, a blood uracil level ≥ 16 ng/ml and < 150 ng/ml should be considered indicative of partial DPD deficiency and associated with an increased risk for fluoropyrimidine toxicity. A blood uracil level ≥ 150 ng/ml should be considered indicative of complete DPD deficiency and associated with a risk for life-threatening or fatal fluoropyrimidine toxicity.

Ophthalmologic complications

Patients should be carefully monitored for ophthalmological complications such as keratitis and corneal disorders, especially if they have a prior history of eye disorders. Treatment of eye disorders should be initiated as clinically appropriate.

Severe skin reactions

Kapetral can induce severe skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Kapetral should be permanently discontinued in patients who experience a severe skin reaction during treatment.

Kapetral tablets should not be crushed or cut. In case of exposure of either patient or caregiver to crushed or cut Kapetral tablets adverse drug reactions could occur (see Section 4.8).

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction studies have only been performed in adults.

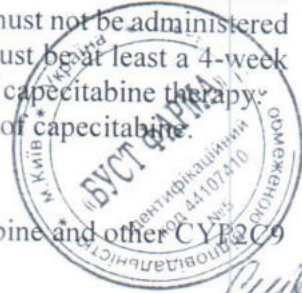
Interaction with other medicinal products:

Brivudine

A clinically significant interaction between brivudine and fluoropyrimidines (e.g. capecitabine, 5-Fluorouracil, tegafur), resulting from the inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase by brivudine, has been described. This interaction, which leads to increased fluoropyrimidine toxicity, is potentially fatal. Therefore, brivudine must not be administered concomitantly with capecitabine (see section 4.3 and 4.4). There must be at least a 4-week waiting period between end of treatment with brivudine and start of capecitabine therapy. Treatment with brivudine can be started 24 hours after the last dose of capecitabine.

Cytochrome P-450 2C9 substrates

Other than warfarin, no formal interaction studies between capecitabine and other CYP2C9



substrates have been conducted. Care should be exercised when capecitabine is co-administered with 2C9 substrates (e.g. phenytoin). See also interaction with coumarin-derivative anticoagulants below, and section 4.4.

Coumarin-derivative anticoagulants

Altered coagulation parameters and/or bleeding have been reported in patients taking capecitabine concomitantly with coumarin-derivative anticoagulants such as warfarin and phenprocoumon. These reactions occurred within several days and up to several months after initiating capecitabine therapy and, in a few cases, within one month after stopping capecitabine. In a clinical pharmacokinetic interaction study, after a single 20 mg dose of warfarin, capecitabine treatment increased the AUC of S-warfarin by 57% with a 91% increase in INR value. Since metabolism of R-warfarin was not affected, these results indicate that capecitabine down-regulates isozyme 2C9, but has no effect on isozymes 1A2 and 3A4. Patients taking coumarin-derivative anticoagulants concomitantly with capecitabine should be monitored regularly for alterations in their coagulation parameters (PT or INR) and the anti-coagulant dose adjusted accordingly.

Phenytoin

Increased phenytoin plasma concentrations resulting in symptoms of phenytoin intoxication in single cases have been reported during concomitant use of capecitabine with phenytoin. Patients taking phenytoin concomitantly with capecitabine should be regularly monitored for increased phenytoin plasma concentrations.

Folinic acid/folic acid

A combination study with capecitabine and folinic acid indicated that folinic acid has no major effect on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. However, folinic acid has an effect on the pharmacodynamics of capecitabine and its toxicity may be enhanced by folinic acid: the maximum tolerated dose (MTD) of capecitabine alone using the intermittent regimen is 3000 mg/m² per day whereas it is only 2000 mg/m² per day when capecitabine was combined with folinic acid (30 mg orally bid). The enhanced toxicity may be relevant when switching from 5-FU/LV to a capecitabine regimen. This may also be relevant with folic acid supplementation for folate deficiency due to the similarity between folinic acid and folic acid.

Antacid

The effect of an aluminum hydroxide and magnesium hydroxide-containing antacid on the pharmacokinetics of capecitabine was investigated. There was a small increase in plasma concentrations of capecitabine and one metabolite (5'-DFCR); there was no effect on the 3 major metabolites (5'-DFUR, 5-FU and FBAL).

Allopurinol

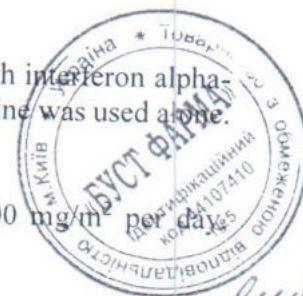
Interactions with allopurinol have been observed for 5-FU; with possible decreased efficacy of 5-FU. Concomitant use of allopurinol with capecitabine should be avoided.

Interferon alpha

The MTD of capecitabine was 2000 mg/m² per day when combined with interferon alpha-2a (3 MIU m² per day) compared to 3000 mg/m² per day when capecitabine was used alone.

Radiotherapy

The MTD of capecitabine alone using the intermittent regimen is 3000 mg/m² per day.



41

whereas, when combined with radiotherapy for rectal cancer, the MTD of capecitabine is 2000 mg/m² per day using either a continuous schedule or given daily Monday through Friday during a 6-week course of radiotherapy.

Oxaliplatin

No clinically significant differences in exposure to capecitabine or its metabolites, free platinum or total platinum occurred when capecitabine was administered in combination with oxaliplatin or in combination with oxaliplatin and bevacizumab.

Bevacizumab

There was no clinically significant effect of bevacizumab on the pharmacokinetic parameters of capecitabine or its metabolites in the presence of oxaliplatin.

Food interaction

In all clinical trials, patients were instructed to administer capecitabine within 30 minutes after a meal. Since current safety and efficacy data are based upon administration with food, it is recommended that capecitabine be administered with food. Administration with food decreases the rate of capecitabine absorption (see section 5.2).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with capecitabine. If the patient becomes pregnant while receiving capecitabine, the potential hazard to the foetus must be explained. An effective method of contraception should be used during treatment and for 6 months after the last dose of capecitabine.

Based on genetic toxicity findings, male patients with female partners of reproductive potential should use effective contraception during treatment and for 3 months following the last dose of capecitabine.

Pregnancy

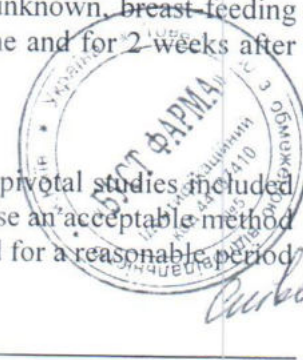
There are no studies in pregnant women using capecitabine; however, it should be assumed that capecitabine may cause foetal harm if administered to pregnant women. In reproductive toxicity studies in animals, capecitabine administration caused embryoletality and teratogenicity. These findings are expected effects of fluoropyrimidine derivatives. Capecitabine is contraindicated during pregnancy.

Breast-feeding

It is not known whether capecitabine is excreted in human breast milk. No studies have been conducted to assess the impact of capecitabine on milk production or its presence in human breast milk. In lactating mice, considerable amounts of capecitabine and its metabolites were found in milk. As the potential for harm to the nursing infant is unknown, breast-feeding should be discontinued while receiving treatment with capecitabine and for 2 weeks after the final dose.

Fertility

There is no data on Kapetral and impact on fertility. The Kapetral pivotal studies included females of childbearing potential and males only if they agreed to use an acceptable method of birth control to avoid pregnancy for the duration of the study and for a reasonable period



thereafter.

In animal studies effects on fertility were observed (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Capecitabine has minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. Capecitabine may cause dizziness, fatigue and nausea.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The overall safety profile of capecitabine is based on data from over 3000 patients treated with capecitabine as monotherapy or capecitabine in combination with different chemotherapy regimens in multiple indications. The safety profiles of capecitabine monotherapy for the metastatic breast cancer, metastatic colorectal cancer and adjuvant colon cancer populations are comparable. See section 5.1 for details of major studies, including study designs and major efficacy results.

The most commonly reported and/or clinically relevant treatment-related adverse drug reactions (ADRs) were gastrointestinal disorders (especially diarrhoea, nausea, vomiting, abdominal pain, stomatitis), hand-foot syndrome (palmar-plantar erythrodysesthesia), fatigue, asthenia, anorexia, cardiotoxicity, increased renal dysfunction on those with preexisting compromised renal function, and thrombosis/embolism.

Tabulated list of adverse reactions

ADRs considered by the investigator to be possibly, probably, or remotely related to the administration of capecitabine are listed in Table 4 for capecitabine given as a monotherapy and in Table 5 for capecitabine given in combination with different chemotherapy regimens in multiple indications. The following headings are used to rank the ADRs by frequency: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, ADRs are presented in order of decreasing seriousness.

Capecitabine Monotherapy

Table 4 lists ADRs associated with the use of capecitabine monotherapy based on a pooled analysis of safety data from three major studies including over 1900 patients (studies M66001, SO14695, and SO14796). ADRs are added to the appropriate frequency grouping according to the overall incidence from the pooled analysis.

Table 4 Summary of related ADRs reported in patients treated with capecitabine monotherapy.

Body System	Very Common <i>All grades</i>	Common <i>All grades</i>	Uncommon <i>Severe and/or Life-threatening (grade 3-4) or considered medically relevant</i>	Rare/Very Rare <i>(Post-Marketing Experience)</i>
-------------	----------------------------------	-----------------------------	--	--



Субан ВЗ
Ш

<i>Infections and infestations</i>	-	Herpes viral infection, Nasopharyngitis, Lower respiratory tract infection	Sepsis, Urinary tract infection, Cellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Oral candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Fungal infection, Infection, Tooth abscess	
<i>Neoplasm benign, malignant and unspecified</i>	-	-	Lipoma	
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	-	Neutropenia, Anaemia	Febrile neutropenia, Pancytopenia, Granulocytopenia, Thrombocytopenia, Leucopenia, Haemolytic anaemia, International Normalised Ratio (INR) increased/Prothrombin time prolonged	
<i>Immune system disorders</i>	-	-	Hypersensitivity	Angioedema (rare)
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Anorexia	Dehydration, Weight decreased	Diabetes, Hypokalaemia, Appetite disorder, Malnutrition, Hypertriglyceridaemia,	
<i>Psychiatric disorders</i>	-	Insomnia, Depression	Confusional state, Panic attack, Depressed mood, Libido decreased	
<i>Nervous system disorders</i>	-	Headache, Lethargy, Dizziness, Paresthesia, Dysgeusia	Aphasia, Memory impairment, Ataxia, Syncope, Balance disorder, Sensory disorder, Neuropathy peripheral	Toxic leukoencephalopathy (very rare)
<i>Eye disorders</i>	-	Lacrimation increased, Conjunctivitis, Eye irritation	Visual acuity reduced, Diplopia	Lacrimal duct stenosis (rare), Corneal disorders (rare), keratitis (rare), punctate keratitis (rare)
<i>Ear and labyrinth disorders</i>	-	-	Vertigo, Ear pain	
<i>Cardiac disorders</i>	-	-	Angina unstable, Angina pectoris,	Ventricular fibrillation



Curator
OK

			Myocardial ischaemia, Atrial fibrillation, Arrhythmia, Tachycardia, Sinus tachycardia, Palpitations	(rare), QT prolongation (rare), Torsade de pointes (rare), Bradycardia (rare), Vasospasm (rare)
<i>Vascular disorders</i>	-	Thrombophlebitis	Deep vein thrombosis, Hypertension, Petechiae, Hypotension, Hot flush, Peripheral coldness	
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	-	Dyspnoea, Epistaxis, Cough, Rhinorrhoea	Pulmonary embolism, Pneumothorax, Haemoptysis, Asthma, Dyspnoea exertional	
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Stomatitis, Abdominal pain	Gastrointestinal haemorrhage, Constipation, Upper abdominal pain, Dyspepsia, Flatulence, Dry mouth	Intestinal obstruction, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysphagia, Abdominal pain lower, Oesophagitis, Abdominal discomfort, Gastrooesophageal reflux disease, Colitis, Blood in stool	
<i>Hepatobiliary Disorders</i>	-	Hyperbilirubinaemia, Liver function test abnormalities	Jaundice	Hepatic failure (rare), Cholestatic hepatitis (rare)
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome **	Rash, Alopecia, Erythema, Dry skin, Pruritus, Skin hyper- pigmentation, Rash macular, Skin desquamation, Dermatitis, Pigmentation disorder, Nail disorder	Blister, Skin ulcer, Rash, Urticaria, Photosensitivity reaction, Palmar erythema, Swelling face, Purpura, Radiation recall syndrome	Cutaneous lupus erythematosus (rare), Severe skin reactions such as Stevens- Johnson Syndrome and toxic Epidermal Necrolysis (very rare) (see section 4.4.)
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	-	Pain in extremity, Back pain, Arthralgia	Joint swelling, Bone pain, Facial pain, Musculoskeletal stiffness, Muscular weakness	
<i>Renal and urinary disorders</i>	-	-	Hydronephrosis, Urinary incontinence, Haematuria, Nocturia, Blood creatinine increased	



Сурбан ВВ
МН

Reproductive system and breast disorders	-	-	Vaginal haemorrhage		
General disorders and administration site conditions	Fatigue, Asthenia	Pyrexia, Oedema peripheral, Malaise, Chest pain	Oedema, Chills, Influenza like illness, Rigors, Body temperature increased		

** Based on the post-marketing experience, persistent or severe palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome can eventually lead to loss of fingerprints (see section 4.4)

Capecitabine in combination therapy

Table 5 lists ADRs associated with the use of capecitabine in combination with different chemotherapy regimens in multiple indications based on safety data from over 3000 patients. ADRs are added to the appropriate frequency grouping (Very common or Common) according to the highest incidence seen in any of the major clinical trials and are only added when they were seen **in addition** to those seen with capecitabine monotherapy or seen at a **higher frequency** grouping compared to capecitabine monotherapy (see Table 4). Uncommon ADRs reported for capecitabine in combination therapy are consistent with the ADRs reported for capecitabine monotherapy or reported for monotherapy with the combination medicinal product (in literature and/or respective summary of product characteristics).

Some of the ADRs are reactions commonly seen with the combination medicinal product (e.g. peripheral sensory neuropathy with docetaxel or oxaliplatin, hypertension seen with bevacizumab); however an exacerbation by capecitabine therapy cannot be excluded.

Table 5 Summary of related ADRs reported in patients treated with capecitabine in combination treatment **in addition** to those seen with capecitabine monotherapy or seen at a **higher frequency** grouping compared to capecitabine monotherapy

Body System	Very common All grades	Common All grades	Rare/Very Rare (Post-Marketing Experience)
Infections and infestations	-	Herpes zoster, Urinary tract infection, Oral candidiasis, Upper respiratory tract infection, Rhinitis, Influenza, +Infection, Oral herpes	
Blood and lymphatic system disorders	+Neutropenia, +Leucopenia, +Anaemia, +Neutropenic fever, Thrombocytopenia	Bone marrow depression, +Febrile Neutropenia	
Immune system disorders	-	Hypersensitivity	



<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Appetite decreased	Hypokalaemia, Hyponatraemia, Hypomagnesaemia, Hypocalcaemia, Hyperglycaemia		
<i>Psychiatric disorders</i>	-	Sleep disorder, Anxiety		
<i>Nervous system disorders</i>	Paraesthesia, Dysaesthesia, Peripheral neuropathy, Peripheral sensory neuropathy, Dysgeusia, Headache	Neurotoxicity, Tremor, Neuralgia, Hypersensitivity reaction, Hypoaesthesia		
<i>Eye disorders</i>	Lacrimation increased	Visual disorders, Dry eye, Eye pain, Visual impairment, Vision blurred		
<i>Ear and labyrinth disorders</i>	-	Tinnitus, Hypoacusis		
<i>Cardiac disorders</i>	-	Atrial fibrillation, Cardiac ischaemia/infarction		
<i>Vascular disorders</i>	Lower limb oedema, Hypertension, +Embolism and thrombosis	Flushing, Hypotension, Hypertensive crisis, Hot flush, Phlebitis		
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal system disorders</i>	Sore throat, Dysaesthesia pharynx	Hiccups, Pharyngolaryngeal pain, Dysphonia		
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Constipation, Dyspepsia	Upper gastrointestinal haemorrhage, Mouth ulceration, Gastritis, Abdominal distension, Gastroesophageal reflux disease, Oral pain, Dysphagia, Rectal haemorrhage, Abdominal pain lower, Oral dysaesthesia, Paraesthesia oral,		



Сиренко В.В.
МН

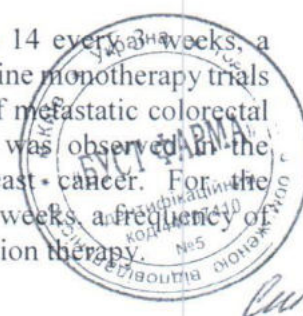
		Hypoaesthesia oral, Abdominal discomfort		
<i>Hepatobiliary disorders</i>	-	Hepatic function abnormal		
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Alopecia, Nail disorder	Hyperhidrosis, Rash erythematous, Urticaria, Night sweats		
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	Myalgia, Arthralgia, Pain in extremity	Pain in jaw, Muscle spasms, Trismus, Muscular weakness		
<i>Renal and urinary disorder</i>	-	Haematuria, Proteinuria, Creatinine renal clearance decreased, Dysuria	Acute renal failure secondary to dehydration (rare)	
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Pyrexia, Weakness, +Lethargy, Temperature intolerance	Mucosal inflammation, Pain in limb, Pain, Chills, Chest pain, Influenza-like illness, +Fever, Infusion related reaction, Injection site reaction, Infusion site pain, Injection site pain		
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	-	Contusion		

+ For each term, the frequency count was based on ADRs of all grades. For terms marked with a "+", the frequency count was based on grade 3-4 ADRs. ADRs are added according to the highest incidence seen in any of the major combination trials.

Description of selected adverse reactions

Hand-foot syndrome (see section 4.4)

For the capecitabine dose of 1250 mg/m² twice daily on days 1 to 14 every 3 weeks, a frequency of 53% to 60% of all-grades HFS was observed in capecitabine monotherapy trials (comprising studies in adjuvant therapy in colon cancer, treatment of metastatic colorectal cancer, and treatment of breast cancer) and a frequency of 63% was observed in the capecitabine/docetaxel arm for the treatment of metastatic breast cancer. For the capecitabine dose of 1000 mg/m² twice daily on days 1 to 14 every 3 weeks, a frequency of 22% to 30% of all-grade HFS was observed in capecitabine combination therapy.



A meta-analysis of 14 clinical trials with data from over 4700 patients treated with capecitabine monotherapy or capecitabine in combination with different chemotherapy regimens in multiple indications (colon, colorectal, gastric and breast cancer) showed that HFS (all grades) occurred in 2066 (43%) patients after a median time of 239 [95% CI 201, 288] days after starting treatment with capecitabine. In all studies combined, the following covariates were statistically significantly associated with an increased risk of developing HFS: increasing capecitabine starting dose (gram), decreasing cumulative capecitabine dose (0.1 kg), increasing relative dose intensity in the first six weeks, increasing duration of study treatment (weeks), increasing age (by 10 year increments), female gender, and good ECOG performance status at baseline (0 versus ≥ 1).

Diarrhoea (see section 4.4)

Capecitabine can induce the occurrence of diarrhoea, which has been observed in up to 50% of patients.

The results of a meta-analysis of 14 clinical trials with data from over 4700 patients treated with capecitabine showed that in all studies combined, the following covariates were statistically significantly associated with an increased risk of developing diarrhea: increasing capecitabine starting dose (gram), increasing duration of study treatment (weeks), increasing age (by 10 year increments), and female gender. The following covariates were statistically significantly associated with a decreased risk of developing diarrhea: increasing cumulative capecitabine dose (0.1 kg) and increasing relative dose intensity in the first six weeks.

Cardiotoxicity (see section 4.4)

In addition to the ADRs described in Tables 4 and 5, the following ADRs with an incidence of less than 0.1% were associated with the use of capecitabine monotherapy based on a pooled analysis from clinical safety data from 7 clinical trials including 949 patients (2 phase III and 5 phase II clinical trials in metastatic colorectal cancer and metastatic breast cancer): cardiomyopathy, cardiac failure, sudden death, and ventricular extrasystoles.

Encephalopathy

In addition to the ADRs described in Tables 4 and 5, and based on the above pooled analysis from clinical safety data from 7 clinical trials, encephalopathy was also associated with the use of capecitabine monotherapy with an incidence of less than 0.1%.

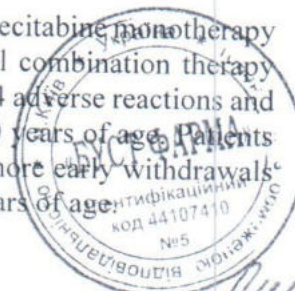
Exposure to crushed or cut capecitabine tablets

In the instance of exposure to crushed or cut capecitabine tablets, the following adverse drug reactions have been reported: eye irritation, eye swelling, skin rash, headache, paresthesia, diarrhea, nausea, gastric irritation, and vomiting.

Special populations

Elderly patients (see section 4.2)

An analysis of safety data in patients ≥ 60 years of age treated with capecitabine monotherapy and an analysis of patients treated with capecitabine plus docetaxel combination therapy showed an increase in the incidence of treatment-related grade 3 and 4 adverse reactions and treatment-related serious adverse reactions compared to patients < 60 years of age. Patients ≥ 60 years of age treated with capecitabine plus docetaxel also had more early withdrawals from treatment due to adverse reactions compared to patients < 60 years of age.



The results of a meta-analysis of 14 clinical trials with data from over 4700 patients treated with capecitabine showed that in all studies combined, increasing age (by 10 year increments) was statistically significantly associated with an increased risk of developing HFS and diarrhea and with a decreased risk of developing neutropenia.

Gender

The results of a meta-analysis of 14 clinical trials with data from over 4700 patients treated with capecitabine showed that in all studies combined, female gender was statistically significantly associated with an increased risk of developing HFS and diarrhea and with a decreased risk of developing neutropenia.

Patients with renal impairment (see section 4.2, 4.4, and 5.2)

An analysis of safety data in patients treated with capecitabine monotherapy (colorectal cancer) with baseline renal impairment showed an increase in the incidence of treatment-related grade 3 and 4 adverse reactions compared to patients with normal renal function (36% in patients without renal impairment n=268, vs. 41% in mild n=257 and 54% in moderate n=59, respectively) (see section 5.2). Patients with moderately impaired renal function show an increased rate of dose reduction (44%) vs. 33% and 32% in patients with no or mild renal impairment and an increase in early withdrawals from treatment (21% withdrawals during the first two cycles) vs. 5% and 8% in patients with no or mild renal impairment.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system:

Cyprus

Pharmaceutical Services

Ministry of Health

CY-1475 Nicosia

Fax: + 357 22608649

Website: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Overdose

The manifestations of acute overdose include nausea, vomiting, diarrhoea, mucositis, gastrointestinal irritation and bleeding, and bone marrow depression. Medical management of overdose should include customary therapeutic and supportive medical interventions aimed at correcting the presenting clinical manifestations and preventing their possible complications.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, Antimetabolites, ATC code: L01BC06



Capecitabine is a non-cytotoxic fluoropyrimidine carbamate, which functions as an orally administered precursor of the cytotoxic moiety 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabine is activated via several enzymatic steps (see section 5.2). The enzyme involved in the final conversion to 5-FU, thymidine phosphorylase (ThyPase), is found in tumour tissues, but also in normal tissues, albeit usually at lower levels. In human cancer xenograft models capecitabine demonstrated a synergistic effect in combination with docetaxel, which may be related to the upregulation of thymidine phosphorylase by docetaxel.

There is evidence that the metabolism of 5-FU in the anabolic pathway blocks the methylation reaction of deoxyuridylic acid to thymidylic acid, thereby interfering with the synthesis of deoxyribonucleic acid (DNA). The incorporation of 5-FU also leads to inhibition of RNA and protein synthesis. Since DNA and RNA are essential for cell division and growth, the effect of 5-FU may be to create a thymidine deficiency that provokes unbalanced growth and death of a cell. The effects of DNA and RNA deprivation are most marked on those cells which proliferate more rapidly and which metabolise 5-FU at a more rapid rate.

Colon and colorectal cancer

Monotherapy with capecitabine in adjuvant colon cancer

Data from one multicentre, randomised, controlled phase III clinical trial in patients with stage III (Dukes' C) colon cancer supports the use of capecitabine for the adjuvant treatment of patients with colon cancer (XACT Study; M66001). In this trial, 1987 patients were randomised to treatment with capecitabine (1250 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 1-week rest period and given as 3-week cycles for 24 weeks) or 5-FU and leucovorin (Mayo Clinic regimen: 20 mg/m² leucovorin IV followed by 425 mg/m² IV bolus 5-FU, on days 1 to 5, every 28 days for 24 weeks). Capecitabine was at least equivalent to IV 5-FU/LV in disease-free survival in per protocol population (hazard ratio 0.92; 95% CI 0.80-1.06). In the all-randomised population, tests for difference of capecitabine vs 5-FU/LV in disease-free and overall survival showed hazard ratios of 0.88 (95% CI 0.77 – 1.01; p = 0.068) and 0.86 (95% CI 0.74 – 1.01; p = 0.060), respectively. The median follow up at the time of the analysis was 6.9 years. In a preplanned multivariate Cox analysis, superiority of capecitabine compared with bolus 5-FU/LV was demonstrated. The following factors were pre-specified in the statistical analysis plan for inclusion in the model: age, time from surgery to randomization, gender, CEA levels at baseline, lymph nodes at baseline, and country. In the all-randomised population, capecitabine was shown to be superior to 5FU/LV for disease-free survival (hazard ratio 0.849; 95% CI 0.739 -0.976; p = 0.0212), as well as for overall survival (hazard ratio 0.828; 95% CI 0.705 -0.971; p = 0.0203).

Combination therapy in adjuvant colon cancer

Data from one multicentre, randomised, controlled phase 3 clinical trial in patients with stage III (Dukes' C) colon cancer supports the use of capecitabine in combination with oxaliplatin (XELOX) for the adjuvant treatment of patients with colon cancer (NO16968 study). In this trial, 944 patients were randomised to 3-week cycles for 24 weeks with capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 1-week rest period) in combination with oxaliplatin (130 mg/m² intravenous infusion over 2-hours on day 1 every 3 weeks), 942 patients were randomized to bolus 5-FU and leucovorin. In the primary analysis for DFS in the ITT population, XELOX was shown to be significantly superior to 5-FU/LV (HR=0.80, 95% CI=[0.69; 0.93]; p=0.0045). The 3 year DFS rate was 71% for XELOX versus 67% for 5-FU/LV. The analysis for the secondary endpoint of RFS supports these results with a HR of 0.78 (95% CI=[0.67; 0.92]; p=0.0024) for XELOX vs. 5-FU/LV. XELOX showed a trend

towards superior OS with a HR of 0.87 (95% CI=[0.72; 1.05]; p=0.1486) which translates into a 13% reduction in risk of death. The 5 year OS rate was 78% for XELOX versus 74% for 5-FU/LV. The efficacy data is based on a median observation time of 59 months for OS and 57 months for DFS. The rate of withdrawal due to adverse events was higher in the XELOX combination therapy arm (21%) as compared with that of the 5-FU/LV monotherapy arm (9%) in the ITT population.

Monotherapy with capecitabine in metastatic colorectal cancer

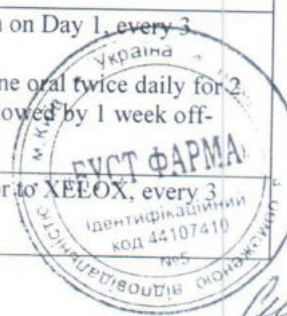
Data from two identically-designed, multicentre, randomised, controlled phase III clinical trials (SO14695; SO14796) support the use of capecitabine for first line treatment of metastatic colorectal cancer. In these trials, 603 patients were randomised to treatment with capecitabine (1250 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 1-week rest period and given as 3-week cycles). 604 patients were randomised to treatment with 5-FU and leucovorin (Mayo regimen: 20 mg/m² leucovorin IV followed by 425 mg/m² IV bolus 5-FU, on days 1 to 5, every 28 days). The overall objective response rates in the all randomised population (investigator assessment) were 25.7% (capecitabine) vs. 16.7% (Mayo regimen); p < 0.0002. The median time to progression was 140 days (capecitabine) vs. 144 days (Mayo regimen). Median survival was 392 days (capecitabine) vs. 391 days (Mayo regimen). Currently, no comparative data are available on capecitabine monotherapy in colorectal cancer in comparison with first line combination regimens.

Combination therapy in first-line treatment of metastatic colorectal cancer

Data from a multicentre, randomised, controlled phase III clinical study (NO16966) support the use of capecitabine in combination with oxaliplatin or in combination with oxaliplatin and bevacizumab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. The study contained two parts: an initial 2-arm part in which 634 patients were randomised to two different treatment groups, including XELOX or FOLFOX-4, and a subsequent 2x2 factorial part in which 1401 patients were randomised to four different treatment groups, including XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab, and FOLFOX-4 plus bevacizumab. See Table 6 for treatment regimens.

Table 6 Treatment Regimens in Study NO16966 (mCRC)

	Treatment	Starting Dose	Schedule
FOLFOX-4 or FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m ² IV 2 hr	Oxaliplatin on Day 1, every 2 weeks
	Leucovorin	200 mg/m ² IV 2 hr	Leucovorin on Days 1 and 2, every 2 weeks
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² IV bolus, followed by 600 mg/m ² IV 22 hr	5-fluorouracil IV bolus/infusion, each on Days 1 and 2, every 2 weeks
	Placebo or Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 mins	Day 1, prior to FOLFOX-4, every 2 weeks
XELOX or XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m ² IV 2 hr	Oxaliplatin on Day 1, every 3 weeks
	Capecitabine	1000 mg/m ² oral twice daily	Capecitabine oral twice daily for 2 weeks (followed by 1 week off-treatment)
	Placebo or Bevacizumab	7.5 mg/kg IV 30-90 mins	Day 1, prior to XELOX, every 3 weeks



Handwritten signature and initials.

Non-inferiority of the XELOX-containing arms compared with the FOLFOX-4-containing arms in the overall comparison was demonstrated in terms of progression-free survival in the eligible patient population and the intent-to-treat population (see Table 7). The results indicate that XELOX is equivalent to FOLFOX-4 in terms of overall survival (see Table 7). A comparison of XELOX plus bevacizumab versus FOLFOX-4 plus bevacizumab was a pre-specified exploratory analysis. In this treatment subgroup comparison, XELOX plus bevacizumab was similar compared to FOLFOX-4 plus bevacizumab in terms of progression-free survival (hazard ratio 1.01; 97.5% CI 0.84 -1.22). The median follow up at the time of the primary analyses in the intent-to-treat population was 1.5 years; data from analyses following an additional 1 year of follow up are also included in Table 7. However, the on-treatment PFS analysis did not confirm the results of the general PFS and OS analysis: the hazard ratio of XELOX versus FOLFOX-4 was 1.24 with 97.5% CI 1.07 -1.44. Although sensitivity analyses show that differences in regimen schedules and timing of tumor assessments impact the on treatment PFS analysis, a full explanation for this result has not been found.

Table 7 Key efficacy results for the non-inferiority analysis of Study NO16966

PRIMARY ANALYSIS			
	XELOX/XELOX+P/XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Population	Median Time to Event (Days)		HR (97.5% CI)
Parameter: Progression-free Survival			
EPP	241	259	1.05 (0.94; 1.18)
ITT	244	259	1.04 (0.93; 1.16)
Parameter: Overall Survival			
EPP	577	549	0.97 (0.84; 1.14)
ITT	581	553	0.96 (0.83; 1.12)
ADDITIONAL 1 YEAR OF FOLLOW UP			
Population	Median Time to Event (Days)		HR (97.5%CI)
Parameter: Progression-free Survival			
EPP	242	259	1.02 (0.92; 1.14)
ITT	244	259	1.01 (0.91; 1.12)
Parameter: Overall Survival			

EPP	600	594	1.00 (0.88; 1.13)
ITT	602	596	0.99 (0.88; 1.12)

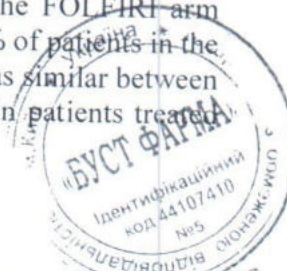
*EPP=eligible patient population; **ITT=intent-to-treat population

In a randomised, controlled phase III study (CAIRO) the effect of using capecitabine at a starting dose of 1000 mg/m² for 2 weeks every 3 weeks in combination with irinotecan for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer was studied. 820 Patients were randomized to receive either sequential treatment (n=410) or combination treatment (n=410). Sequential treatment consisted of first-line treatment with capecitabine (1250 mg/m² twice daily for 14 days), second-line irinotecan (350 mg/m² on day 1), and third-line combination of capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) with oxaliplatin (130 mg/m² on day 1). Combination treatment consisted of first-line treatment of capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) combined with irinotecan (250 mg/m² on day 1) (XELIRI) and second-line capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 14 days) plus oxaliplatin (130 mg/m² on day 1). All treatment cycles were administered at intervals of 3 weeks. In first-line treatment the median progression-free survival in the intent-to-treat population was 5.8 months (95%CI 5.1 - 6.2 months) for capecitabine monotherapy and 7.8 months (95%CI 7.0 - 8.3 months; p=0.0002) for XELIRI. However this was associated with an increased incidence of gastrointestinal toxicity and neutropenia during first-line treatment with XELIRI (26% and 11% for XELIRI and first line capecitabine respectively).

The XELIRI has been compared with 5-FU + irinotecan (FOLFIRI) in three randomized studies in patients with metastatic colorectal cancer. The XELIRI regimens included capecitabine 1000 mg/m² twice daily on days 1 to 14 of a three-week cycle combined with irinotecan 250 mg/m² on day 1. In the largest study (BICC-C), patients were randomised to receive either open label FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) or XELIRI (n=141) and were additionally randomised to receive either double-blind treatment with celecoxib or placebo. Median PFS was 7.6 months for FOLFIRI, 5.9 months for mIFL (p=0.004) for the comparison with FOLFIRI, and 5.8 months for XELIRI (p=0.015). Median OS was 23.1 months for FOLFIRI, 17.6 months for mIFL (p=0.09), and 18.9 months for XELIRI (p=0.27). Patients treated with XELIRI experienced excessive gastrointestinal toxicity compared with FOLFIRI (diarrhoea 48% and 14% for XELIRI and FOLFIRI respectively).

In the EORTC study patients were randomised to receive either open label FOLFIRI (n=41) or XELIRI (n=44) with additional randomisation to either double-blind treatment with celecoxib or placebo. Median PFS and overall survival (OS) times were shorter for XELIRI versus FOLFIRI (PFS 5.9 versus 9.6 months and OS 14.8 versus 19.9 months), in addition to which excessive rates of diarrhoea were reported in patients receiving the XELIRI regimen (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

In the study published by Skof et al, patients were randomised to receive either FOLFIRI or XELIRI. Overall response rate was 49% in the XELIRI and 48% in the FOLFIRI arm (p=0.76). At the end of treatment, 37% of patients in the XELIRI and 26% of patients in the FOLFIRI arm were without evidence of the disease (p=0.56). Toxicity was similar between treatments with the exception of neutropenia reported more commonly in patients treated with FOLFIRI.



Суббота
01.09.2018

Montagnani et al used the results from the above three studies to provide an overall analysis of randomised studies comparing FOLFIRI and XELIRI treatment regimens in the treatment of mCRC. A significant reduction in the risk of progression was associated with FOLFIRI (HR, 0.76; 95%CI, 0.62-0.95; $P < 0.01$), a result partly due to poor tolerance to the XELIRI regimens used.

Data from a randomised clinical study (Souglakos et al, 2012) comparing FOLFIRI + bevacizumab with XELIRI + bevacizumab showed no significant differences in PFS or OS between treatments. Patients were randomised to receive either FOLFIRI plus bevacizumab (Arm-A, n=167) or XELIRI plus bevacizumab (Arm-B, n=166). For Arm B, the XELIRI regimen used capecitabine 1000 mg/m² twice daily for 14 days + irinotecan 250 mg/m² on day 1. Median progression-free survival (PFS) was 10.0 and 8.9 months; $p=0.64$, overall survival 25.7 and 27.5 months; $p=0.55$ and response rates 45.5 and 39.8%; $p=0.32$ for FOLFIRI-Bev and XELIRI-Bev, respectively. Patients treated with XELIRI + bevacizumab reported a significantly higher incidence of diarrhoea, febrile neutropenia and hand-foot skin reactions than patients treated with FOLFIRI + bevacizumab with significantly increased treatment delays, dose reductions and treatment discontinuations.

Data from a multicentre, randomised, controlled phase II study (AIO KRK 0604) support the use of capecitabine at a starting dose of 800 mg/m² for 2 weeks every 3 weeks in combination with irinotecan and bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. 120 Patients were randomised to a modified XELIRI regimen with capecitabine 800 mg/m² twice daily for two weeks followed by a 7-day rest period, irinotecan (200 mg/m² as a 30 minute infusion on day 1 every 3 weeks), and bevacizumab (7.5 mg/kg as a 30 to 90 minute infusion on day 1 every 3 weeks); a total of 127 patients were randomised to treatment with capecitabine (1000 mg/m² twice daily for two weeks followed by a 7-day rest period), oxaliplatin (130 mg/m² as a 2 hour infusion on day 1 every 3 weeks), and bevacizumab (7.5 mg/kg as a 30 to 90 minute infusion on day 1 every 3 weeks). Following a mean duration of follow-up for the study population of 26.2 months, treatment responses were as shown below:

Table 8 Key efficacy results for AIO KRK study

	<i>XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)</i>	<i>Modified XELIRI+ bevacizumab (ITT: N= 120)</i>	<i>Hazard Ratio 95% CI P value</i>
Progression-free Survival after 6 months			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69%-84%	77%-90%	
Median progression free survival			
ITT	10.4 months	12.1 months	0.93
95% CI	9.0 - 12.0	10.8 - 13.2	0.82 - 1.07 $P=0.30$
Median overall survival			
ITT	24.4 months	25.5 months	
95% CI	19.3 - 30.7	21.0 - 31.0	



Combination therapy in second-line treatment of metastatic colorectal cancer

Data from a multicentre, randomised, controlled phase III clinical study (NO16967) support the use of capecitabine in combination with oxaliplatin for the second-line treatment of metastatic colorectal cancer. In this trial, 627 patients with metastatic colorectal carcinoma who have received prior treatment with irinotecan in combination with a fluoropyrimidine regimen as first line therapy were randomised to treatment with XELOX or FOLFOX-4. For the dosing schedule of XELOX and FOLFOX-4 (without addition of placebo or bevacizumab), refer to Table 6. XELOX was demonstrated to be non-inferior to FOLFOX-4 in terms of progression-free survival in the per-protocol population and intent-to-treat population (see Table 9). The results indicate that XELOX is equivalent to FOLFOX-4 in terms of overall survival (see Table 9). The median follow up at the time of the primary analyses in the intent-to-treat population was 2.1 years; data from analyses following an additional 6 months of follow up are also included in Table 9.

Table 9 Key efficacy results for the non-inferiority analysis of Study NO16967

PRIMARY ANALYSIS			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Population	Median Time to Event (Days)		HR (95% CI)
Parameter: Progression-free Survival			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parameter: Overall Survival			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
ADDITIONAL 6 MONTHS OF FOLLOW UP			
Population	Median Time to Event (Days)		HR (95% CI)
Parameter: Progression-free Survival			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
Parameter: Overall Survival			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

*PPP=per-protocol population; **ITT=intent-to-treat population



Субар

Advanced gastric cancer

Data from a multicentre, randomised, controlled phase III clinical trial in patients with advanced gastric cancer supports the use of capecitabine for the first-line treatment of advanced gastric cancer (M17032). In this trial, 160 patients were randomised to treatment with capecitabine (1000 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by a 7-day rest period) and cisplatin (80 mg/m² as a 2-hour infusion every 3 weeks). A total of 156 patients were randomised to treatment with 5-FU (800 mg/m² per day, continuous infusion on days 1 to 5 every 3 weeks) and cisplatin (80 mg/m² as a 2-hour infusion on day 1, every 3 weeks). Capecitabine in combination with cisplatin was non-inferior to 5-FU in combination with cisplatin in terms of progression-free survival in the per protocol analysis (hazard ratio 0.81; 95% CI 0.63 -1.04). The median progression-free survival was 5.6 months (capecitabine + cisplatin) versus 5.0 months (5-FU + cisplatin). The hazard ratio for duration of survival (overall survival) was similar to the hazard ratio for progression-free survival (hazard ratio 0.85; 95% CI 0.64 -1.13). The median duration of survival was 10.5 months (capecitabine + cisplatin) versus 9.3 months (5-FU + cisplatin).

Data from a randomised multicentre, phase III study comparing capecitabine to 5-FU and oxaliplatin to cisplatin in patients with advanced gastric cancer supports the use of capecitabine for the first-line treatment of advanced gastric cancer (REAL-2). In this trial, 1002 patients were randomised in a 2x2 factorial design to one of the following 4 arms:

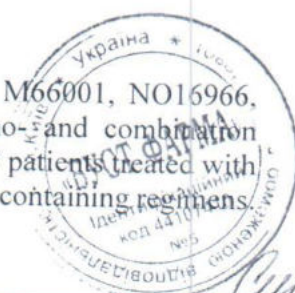
- ECF: epirubicin (50 mg/m² as a bolus on day 1 every 3 weeks), cisplatin (60 mg/m² as a two hour infusion on day 1 every 3 weeks) and 5-FU (200 mg/m² daily given by continuous infusion via a central line).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² as a bolus on day 1 every 3 weeks), cisplatin (60 mg/m² as a two hour infusion on day 1 every 3 weeks), and capecitabine (625 mg/m² twice daily continuously).
- EOF: epirubicin (50 mg/m² as a bolus on day 1 every 3 weeks), oxaliplatin (130 mg/m² given as a 2 hour infusion on day 1 every three weeks), and 5-FU (200 mg/m² daily given by continuous infusion via a central line).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² as a bolus on day 1 every 3 weeks), oxaliplatin (130 mg/m² given as a 2 hour infusion on day 1 every three weeks), and capecitabine (625 mg/m² twice daily continuously).

The primary efficacy analyses in the per protocol population demonstrated non-inferiority in overall survival for capecitabine- vs 5-FU-based regimens (hazard ratio 0.86; 95% CI 0.8 -0.99) and for oxaliplatin- vs cisplatin-based regimens (hazard ratio 0.92; 95% CI 0.80 -1.1). The median overall survival was 10.9 months in capecitabine-based regimens and 9.6 months in 5-FU based regimens. The median overall survival was 10.0 months in cisplatin-based regimens and 10.4 months in oxaliplatin-based regimens.

Capecitabine has also been used in combination with oxaliplatin for the treatment of advanced gastric cancer. Studies with capecitabine monotherapy indicate that capecitabine has activity in advanced gastric cancer.

Colon, colorectal and advanced gastric cancer: meta-analysis

A meta-analysis of six clinical trials (studies S014695, S014796, M66001, N016966, N016967, M17032) supports capecitabine replacing 5-FU in mono- and combination treatment in gastrointestinal cancer. The pooled analysis includes 3097 patients treated with capecitabine-containing regimens and 3074 patients treated with 5-FU-containing regimens.



Handwritten signature and initials.

Median overall survival time was 703 days (95% CI: 671; 745) in patients treated with capecitabine -containing regimens and 683 days (95% CI: 646; 715) in patients treated with 5-FU-containing regimens. The hazard ratio for overall survival was 0.94 (95% CI: 0.89; 1.00, $p=0.0489$) indicating that capecitabine -containing regimens are non-inferior to 5-FU-containing regimens.

Breast cancer

Combination therapy with capecitabine and docetaxel in locally advanced or metastatic breast cancer

Data from one multicentre, randomised, controlled phase III clinical trial support the use of capecitabine in combination with docetaxel for treatment of patients with locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy, including an anthracycline. In this trial, 255 patients were randomised to treatment with capecitabine (1250 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by 1-week rest period and docetaxel 75 mg/m² as a 1 hour intravenous infusion every 3 weeks). 256 patients were randomised to treatment with docetaxel alone (100 mg/m² as a 1 hour intravenous infusion every 3 weeks). Survival was superior in the capecitabine + docetaxel combination arm ($p=0.0126$). Median survival was 442 days (capecitabine + docetaxel) vs. 352 days (docetaxel alone). The overall objective response rates in the all-randomised population (investigator assessment) were 41.6% (capecitabine + docetaxel) vs. 29.7% (docetaxel alone); $p = 0.0058$. Time to progressive disease was superior in the capecitabine + docetaxel combination arm ($p<0.0001$). The median time to progression was 186 days (capecitabine + docetaxel) vs. 128 days (docetaxel alone).

Monotherapy with capecitabine after failure of taxanes, anthracycline containing chemotherapy, and for whom anthracycline therapy is not indicated

Data from two multicentre phase II clinical trials support the use of capecitabine monotherapy for treatment of patients after failure of taxanes and an anthracycline-containing chemotherapy regimen or for whom further anthracycline therapy is not indicated. In these trials, a total of 236 patients were treated with capecitabine (1250 mg/m² twice daily for 2 weeks followed by 1-week rest period). The overall objective response rates (investigator assessment) were 20% (first trial) and 25% (second trial). The median time to progression was 93 and 98 days. Median survival was 384 and 373 days.

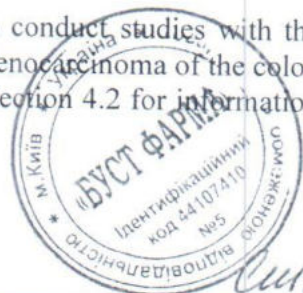
All indications

A meta-analysis of 14 clinical trials with data from over 4700 patients treated with capecitabine monotherapy or capecitabine in combination with different chemotherapy regimens in multiple indications (colon, colorectal, gastric and breast cancer) showed that patients on capecitabine who developed hand-foot syndrome (HFS) had a longer overall survival compared to patients who did not develop HFS: median overall survival 1100 days (95% CI 1007;1200) vs 691 days (95% CI 638;754) with a hazard ratio of 0.61 (95% CI 0.56; 0.66).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to conduct studies with the reference product in all subsets of the paediatric population in adenocarcinoma of the colon and rectum, gastric adenocarcinoma and breast carcinoma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties



7

The pharmacokinetics of capecitabine have been evaluated over a dose range of 502-3514 mg/m²/day. The parameters of capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) and 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) measured on days 1 and 14 were similar. The AUC of 5-FU was 30%-35% higher on day 14. Capecitabine dose reduction decreases systemic exposure to 5-FU more than dose-proportionally, due to non-linear pharmacokinetics for the active metabolite.

Absorption

After oral administration, capecitabine is rapidly and extensively absorbed, followed by extensive conversion to the metabolites, 5'-DFCR and 5'-DFUR. Administration with food decreases the rate of capecitabine absorption, but only results in a minor effect on the AUC of 5'-DFUR, and on the AUC of the subsequent metabolite 5-FU. At the dose of 1250 mg/m² on day 14 with administration after food intake, the peak plasma concentrations (C_{max} in µg/ml) for capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU and FBAL were 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 and 5.46 respectively. The time to peak plasma concentrations (T_{max} in hours) were 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 and 3.34. The AUC_{0-∞} values in µg·h/ml were 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 and 36.3.

Distribution

In vitro human plasma studies have determined that capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR and 5-FU are 54%, 10%, 62% and 10% protein bound, mainly to albumin.

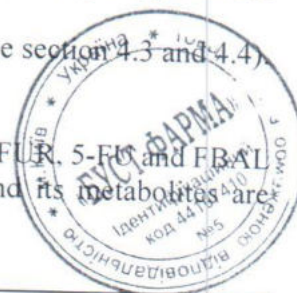
Biotransformation

Capecitabine is first metabolised by hepatic carboxylesterase to 5'-DFCR, which is then converted to 5'-DFUR by cytidine deaminase, principally located in the liver and tumour tissues. Further catalytic activation of 5'-DFUR then occurs by thymidine phosphorylase (ThyPase). The enzymes involved in the catalytic activation are found in tumour tissues but also in normal tissues, albeit usually at lower levels. The sequential enzymatic biotransformation of capecitabine to 5-FU leads to higher concentrations within tumour tissues. In the case of colorectal tumours, 5-FU generation appears to be in large part localised in tumour stromal cells. Following oral administration of capecitabine to patients with colorectal cancer, the ratio of 5-FU concentration in colorectal tumours to adjacent tissues was 3.2 (ranged from 0.9 to 8.0). The ratio of 5-FU concentration in tumour to plasma was 21.4 (ranged from 3.9 to 59.9, n=8) whereas the ratio in healthy tissues to plasma was 8.9 (ranged from 3.0 to 25.8, n=8). Thymidine phosphorylase activity was measured and found to be 4 times greater in primary colorectal tumour than in adjacent normal tissue. According to immunohistochemical studies, thymidine phosphorylase appears to be in large part localised in tumour stromal cells.

5-FU is further catabolised by the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) to the much less toxic dihydro-5-fluorouracil (FUH₂). Dihydropyrimidinase cleaves the pyrimidine ring to yield 5-fluoro-ureidopropionic acid (FUPA). Finally, β-ureido-propionase cleaves FUPA to α-fluoro-β-alanine (FBAL) which is cleared in the urine. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity is the rate limiting step. Deficiency of DPD may lead to increased toxicity of capecitabine (see section 4.3 and 4.4).

Elimination

The elimination half-life (t_{1/2} in hours) of capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU and FBAL were 0.85, 1.11, 0.66, 0.76 and 3.23 respectively. Capecitabine and its metabolites are



predominantly excreted in urine; 95.5% of administered capecitabine dose is recovered in urine. Faecal excretion is minimal (2.6%). The major metabolite excreted in urine is FBAL, which represents 57% of the administered dose. About 3% of the administered dose is excreted in urine unchanged.

Combination therapy

Phase I studies evaluating the effect of capecitabine on the pharmacokinetics of either docetaxel or paclitaxel and vice versa showed no effect by capecitabine on the pharmacokinetics of docetaxel or paclitaxel (C_{max} and AUC) and no effect by docetaxel or paclitaxel on the pharmacokinetics of 5'-DFUR.

Pharmacokinetics in special populations

A population pharmacokinetic analysis was carried out after capecitabine treatment of 505 patients with colorectal cancer dosed at 1250 mg/m² twice daily. Gender, presence or absence of liver metastasis at baseline, Karnofsky Performance Status, total bilirubin, serum albumin, ASAT and ALAT had no statistically significant effect on the pharmacokinetics of 5'-DFUR, 5-FU and FBAL.

Patients with hepatic impairment due to liver metastases

According to a pharmacokinetic study in cancer patients with mild to moderate liver impairment due to liver metastases, the bioavailability of capecitabine and exposure to 5-FU may increase compared to patients with no liver impairment. There are no pharmacokinetic data on patients with severe hepatic impairment.

Patients with renal impairment

Based on a pharmacokinetic study in cancer patients with mild to severe renal impairment, there is no evidence for an effect of creatinine clearance on the pharmacokinetics of intact drug and 5-FU. Creatinine clearance was found to influence the systemic exposure to 5'-DFUR (35% increase in AUC when creatinine clearance decreases by 50%) and to FBAL (114% increase in AUC when creatinine clearance decreases by 50%). FBAL is a metabolite without antiproliferative activity.

Elderly

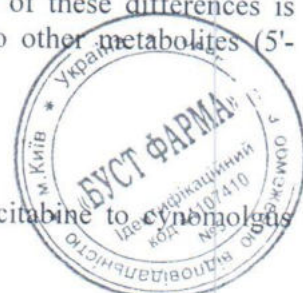
Based on the population pharmacokinetic analysis, which included patients with a wide range of ages (27 to 86 years) and included 234 (46%) patients greater or equal to 65, age has no influence on the pharmacokinetics of 5'-DFUR and 5-FU. The AUC of FBAL increased with age (20% increase in age results in a 15% increase in the AUC of FBAL). This increase is likely due to a change in renal function.

Ethnic factors

Following oral administration of 825 mg/m² capecitabine twice daily for 14 days, Japanese patients (n=18) had about 36% lower C_{max} and 24% lower AUC for capecitabine than Caucasian patients (n=22). Japanese patients had also about 25% lower C_{max} and 34% lower AUC for FBAL than Caucasian patients. The clinical relevance of these differences is unknown. No significant differences occurred in the exposure to other metabolites (5'-DFUR, 5'-DFUR, and 5-FU).

5.3 Preclinical safety data

In repeat-dose toxicity studies, daily oral administration of capecitabine to cynomolgus



Сиренко В.В.
ОВ

monkeys and mice produced toxic effects on the gastrointestinal, lymphoid and haemopoietic systems, typical for fluoropyrimidines. These toxicities were reversible. Skin toxicity, characterised by degenerative/regressive changes, was observed with capecitabine. Capecitabine was devoid of hepatic and CNS toxicities. Cardiovascular toxicity (e.g. PR- and QT-interval prolongation) was detectable in cynomolgus monkeys after intravenous administration (100 mg/kg) but not after repeated oral dosing (1379 mg/m²/day).

A two-year mouse carcinogenicity study produced no evidence of carcinogenicity by capecitabine.

During standard fertility studies, impairment of fertility was observed in female mice receiving capecitabine; however, this effect was reversible after a drug-free period. In addition, during a 13-week study, atrophic and degenerative changes occurred in reproductive organs of male mice; however these effects were reversible after a drug-free period (see section 4.6).

In embryotoxicity and teratogenicity studies in mice, dose-related increases in foetal resorption and teratogenicity were observed. In monkeys, abortion and embryoletality were observed at high doses, but there was no evidence of teratogenicity.

Capecitabine was not mutagenic *in vitro* to bacteria (Ames test) or mammalian cells (Chinese hamster V79/HPRT gene mutation assay). However, similar to other nucleoside analogues (ie, 5-FU), capecitabine was clastogenic in human lymphocytes (*in vitro*) and a positive trend occurred in mouse bone marrow micronucleus tests (*in vivo*).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core:

Croscarmellose sodium
Cellulose, microcrystalline
Hypromellose
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Film-coating:

Hypromellose
Titanium dioxide E171
Talc
Macrogol 400
Red iron oxide E172
Yellow iron oxide E172

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life



Handwritten signature/initials

36 months

6.4 Special precautions for storage

Store below 30 °C.

6.5 Nature and contents of container

Kapetral 150 mg film-coated tablets: PVC/PVDC-Aluminium and PVC/PE/PVDC-Aluminium blisters. Pack size of 60 tablets.

Kapetral 500 mg film-coated tablets: PVC/PVDC-Aluminium and PVC/PE/PVDC-Aluminium blisters. Pack size of 120 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Remedica Ltd
Aharnon Str., Limassol Industrial Estate,
3056 Limassol, Cyprus

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Kapetral 150 mg film-coated tablets: 021625

Kapetral 500 mg film-coated tablets: 021626

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 21 December 2012

Date of latest renewal: 28 May 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

11/02/2021

For internal use only: cy-spc-kapetral-fc-tabs-v10-r00-a0



Світлана В. Р.