

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xeloda® 500 mg film-coated tablets
Кселода 500 мг филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11341 / 09.06.05	
679/26.07.05	документ

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

500 mg capecitabine
За помощни вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Xeloda е показан за адjuвантно лечение на пациенти след операция на рак на дебелото черво стадий III (стадий C по Dukes).

Xeloda е показан за монотерапия от първа линия при метастатичен колоректален рак (виж раздел 5.1.).

Xeloda в комбинация с docetaxel (виж раздел 5.1.) е показан за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Предшестващото лечение трябва да е включвало антрациклини. Xeloda е показан и за монотерапия при пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на лечение с таксани и с химиотерапевтични схеми, съдържащи антрациклини, или при които продължаването на терапията с антрациклини не е показано.

4.2. Дозиране и начин на приложение

Xeloda трябва да се предписва само от квалифициран лекар, опитен в прилагането на антиметастатични лекарства.

Препоръчана дозировка:

Препоръчаната доза е 1250 mg/m², приложена два пъти на ден (сутрин и вечер; еквивалентна на 2500 mg/m² обща дневна доза), в продължение на 14 дни, последвани от 7 дни почивка. Таблетките Xeloda трябва да се погълнат с вода през първите тридесет минути след хранене. Лечението трябва да се преустанови, ако се наблюдава прогресиращо заболяване или непоносима токсичност. В комбинация с docetaxel препоръчваната доза Xeloda е 1250 mg/m² два пъти на ден в продължение на 2 седмици, последвани от 1-седмична почивка, едновременно със 75 mg/m² docetaxel под формата на еднодневова интравенозна инфузия през 3 седмици. Преди прилагането на docetaxel на



пациентки, получаващи комбинацията Xeloda с docetaxel, трябва да се започне премедикация с перорален кортикостероид, напр. дексаметазон, в съответствие с кратката характеристика на продукта на docetaxel.

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

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

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

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

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

Доза 625 mg/m ² (два пъти дневно)		Брой таблетки, приемани сутрин		Брой таблетки, приемани вечер	
Телесна повърхност(m ²)	Доза на прием (mg)	150 mg	500 mg	150 mg	500 mg
<1.38	800	2	1	2	1
1.39-1.52	950	3	1	3	1
1.53-1.66	1000	-	2	-	2
1.67-1.78	1000	-	2	-	2
1.79-1.92	1150	1	2	1	2
1.93-2.06	1300	2	2	2	2
2.07-2.18	1300	2	2	2	2
>2.19	1450	3	2	3	2



Адаптиране на дозата по време на лечението:

Токсичността, която се дължи на прилагането на Xeloda, може да се контролира чрез симптоматично лечение и/или модифициране на дозата (преустановяване на лечението или намаляване на дозата). Ако дозата се намали, тя не трябва да се увеличава по-късно. Пациентите, лекувани с Xeloda, трябва да са информирани за необходимостта от незабавно преустановяване на лечението при появя на умерена или по-тежка токсичност. Дозите на Xeloda, които са пропуснати поради токсичност, не се заместват или възстановяват, но вместо това пациентът трябва да възстанови планирания цикъл на лечение. Препоръчват се следните модификации на дозата поради токсичност:

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

Степен на токсичност по NCIC*	По време на курса на лечение	Адаптиране на дозата за следващия цикъл (% от началната доза)
• Степен 1	Поддържа се дозата	Поддържа се дозата
• Степен 2		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 – 1	100%
Втора проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 – 1	75%
Трета проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 – 1	50%
Четвърта проява	Прекъсва се лечението изобщо	
• Степен 3		
Първа проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 – 1	75%
Втора проява	Прекъсва се до възстановяване на степен 0 – 1	50%
Трета проява	Прекъсва се лечението изобщо	
• Степен 4		
Първа проява	Прекъсва се лечението изобщо или ако лекарят счита, че е най-добре за болния да продължи, прекъсва лечението до възстановяване на степен 0 – 1	50%



*Използвани са Критерии за обща токсичност (версия 1) на Националния онкологичен институт на Канада (NCIC), с изключение за синдрома “ръка-крак”.

По-долу са дадени препоръки за изменение на дозата при токсичност, когато Xeloda и docetaxel се прилагат в комбинация:

Таблица 5. Схема за намаление на дозата на Xeloda в комбинация с docetaxel (Taxotere®, T) при нехематологична токсичност (за промяна на дозата при хематологична токсичност виж раздела за хематологична токсичност след таблицата)

Препоръчвано изменение на дозата		
	Промени на дозата на Xeloda по време на цикъла на лечение	Коригиране на дозата при възстановяване на лечението
Степен токсичност ¹	Степен 1	
	100% от началната доза (без прекъсване)	X: 100% от началната доза T: 100% (75 mg/m^2)
Степен токсичност ¹	Степен 2	
Първа проява	Прекъсва се лечението до възстановяване до степен 0-1	X: 100% от началната доза T: 100% (75 mg/m^2)
Втора проява на същата токсичност	Прекъсва се лечението до възстановяване до степен 0-1	X: 75% от началната доза T: Намалява се до 55 mg/m^2
Трета проява на същата токсичност	Прекъсва се лечението до възстановяване до степен 0-1	X: 50% от началната доза T: Преустановява се завинаги
Четвърта проява на същата токсичност	Преустановява се завинаги	
Степен токсичност ¹	Степен 3	
Първа проява	Прекъсва се лечението до възстановяване до степен 0-1	X: 75% от началната доза T: Намалява се до 55 mg/m^2
Втора проява	Прекъсва се лечението до възстановяване до степен 0-1	X: 50% от началната доза T: Преустановява се завинаги
Трета проява	Преустановява се завинаги	
Степен токсичност ¹	Степен 4	
Първа проява	Преустановява се завинаги или (ако лекарят реши, че е от полза за пациента) се прекъсва до възстановяване до степен 0-1	X: 50% от началната доза T: Преустановява се завинаги
Втора проява	Преустановява се завинаги	

¹Критерии за общ токсичност на Националния онкологичен институт на Канада (NCIC CTC), версия 1.0, ревизирана през м. декември, 1994 г.

Специфично адаптиране на дозата при комбинация с docetaxel:

Промяната на дозите на Xeloda и/или docetaxel трябва да се прави съгласно с горната общ схема за изменение на дозата, ако не е указано нищо друго относно специфично адаптиране на дозата. При такива прояви на токсичност, при които лекуваният лекар счита, че е малко вероятно да се превърнат в сериозни или животозастрашаващи, напр. алопеция, променен вкус, изменения



на ноктите, лечението може да продължи със същата доза без да се намалява или прекъсва. В началото на цикъла на лечение, ако е показано забавяне на лечението с docetaxel или Xeloda, тяхното приложение трябва да се отложи докато пациентът отговори на изискванията за подновяване на двете лекарства. За допълнителна информация относно docetaxel виж също и кратката характеристика на продукта на docetaxel (Taxotere®).

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

Дозата на docetaxel трябва да се намали от 75 mg/m^2 на 50 mg/m^2 при пациенти с неутропения $< 0.5 \times 10^9/l$ (степен 4) в продължение на повече от 1 седмица или фебрилни болни с неутропения (над 38°C). Лечението с docetaxel трябва да се преустанови при възникване на неутропения степен 4 или фебрилна неутропения при доза на docetaxel 55 mg/m^2 . Пациенти с изходен брой на неутрофилите под $1.5 \times 10^9/l$ и/или брой на тромбоцитите под $100 \times 10^9/l$ не трябва да се лекуват с комбинация Xeloda/docetaxel.

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

Периферна невропатия: При първа поява на токсичност степен 2 дозата на docetaxel се намалява на 55 mg/m^2 . Ако се появи токсичност степен 3, лечението с docetaxel се преустановява. В двата случая се спазва горната схема за изменение на дозата на Xeloda.

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

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

Стойности на ASAT и/или ALAT	Стойности на алкалната фосфатаза и $\leq 5 \times \text{UNL}$	Промяна на дозата на docetaxel
$\leq 1.5 \times \text{UNL}$		без промяна на дозата



$> 1.5 \times \text{UNL} - \leq 2.5 \times \text{UNL}$	$\text{i} \leq 2.5 \times \text{UNL}$	без промяна на дозата
$> 2.5 \times \text{UNL} - \leq 5 \times \text{UNL}$	$\text{i} \leq 2.5 \times \text{UNL}$	намаление с 25% (не под 55 mg/m^2)
$> 1.5 \times \text{UNL} - \leq 5 \times \text{UNL}$	$\text{i} > 2.5 \times \text{UNL} - \leq 5 \times \text{UNL}$	намаление с 25% (не под 55 mg/m^2)
$> 5 \times \text{UNL}$	или $> 5 \times \text{UNL}$ (освен при наличие на костни метастази и липса на чернодробно нарушение)	отлагане на лечението с най-много 2 седмици. При липса на подобреие docetaxel се преустановява.

След като дозата на docetaxel е била веднъж намалена в даден цикъл, не се препоръчва допълнително намаляване на дозата при последващите цикли, освен ако не се наблюдава влошаване на показателите. При възстановяване на чернодробните функционални преби след предишно намаляване на дозата на docetaxel дозата му може да се повиши отново до предишното дозово ниво.

Диария: Трябва да се спазва горната обща схема за изменение на дозата (виж също и раздел 4.4).

Дехидратация: Дехидратацията трябва да се предотврати или да се коригира в началото. Пациентите с анорексия, астения, гадене, повръщане или диария може бързо да се дехидратират. При настъпване на дехидратация степен 2 (или по-висока) лечението с Xeloda трябва незабавно да се прекъсне и дехидратацията да се коригира. Лечението не трябва да се започва отново докато пациентът не се рехидратира и докато не се коригират или контролират всички отключващи причини. Трябва да се прилагат изменения на дозата като при поява на нежелано събитие в съответствие с горните указания.

Адаптиране на дозата при специални популации:

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

Бъбречно увреждане: Xeloda е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирикс под 30 mL/min , по Cockroft и Gault). Честотата на нежеланите ефекти от степен 3 и 4 при пациенти с умерено бъбречно увреждане (изходен креатининов клирикс $30 - 50 \text{ mL/min}$) е увеличена в сравнение с общата популация. При пациентите с умерено изходно бъбречно увреждане се препоръчва намаляване на дозата със 75% от началната доза. При пациенти с леко бъбречно увреждане (изходен креатининов клирикс $51-80 \text{ mL/min}$) не се препоръчва адаптиране на началната доза. Препоръчва се внимателно наблюдение и незабавно прекъсване на лечението, ако по време на лечението пациентът развие нежелани събития степен 2, 3, 4, а адаптирането на последващата доза е показано на таблицата по-горе. Тези препоръки за коригиране на дозата при бъбречно увреждане се отнасят както за монотерапията, така и за комбинираната употреба (виж също и раздел "Пациенти в напреднала възраст" по-долу).



Деца (под 18 години): Безопасността и ефективността на Xeloda при деца не са проучени.

Пациенти в напреднала възраст: Не се налага адаптиране на началната доза при монотерапия с Xeloda. Свързаните с лечението нежелани събития степени 3 и 4 обаче са били по-чести при пациенти на възраст ≥ 60 години в сравнение с по-младите пациенти. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациенти на възраст ≥ 60 години. При комбиниране с docetaxel е била наблюдавана повишена честота на свързаните с лечението нежелани събития степени 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани събития при пациенти на възраст 60 години или по-възрастни (виж раздел 5.1). При пациенти на възраст 60 години и по-възрастни, лекувани с комбинацията Xeloda плюс docetaxel, се препоръчва намаление на началната доза до 75% (950 mg/m^2 два пъти дневно). Ако не се наблюдават токсични явления при пациенти на възраст ≥ 60 години, лекувани с намалена начална доза на Xeloda в комбинация с docetaxel, дозата на Xeloda може внимателно да се увеличи до 1250 mg/m^2 два пъти дневно.

4.3. Противопоказания

- Анамнеза за тежки и неочеквани реакции към терапия с флуоропиримидини.
- Известна свръхчувствителност към capecitabine, флуороурацил или някое от помощните вещества.
- При пациенти с известна недостатъчност на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD).
- По време на бременност и кърмене.
- При пациенти с тежка левкопения, неутропения или тромбоцитопения.
- При пациенти с тежко увреждане на черния дроб.
- При пациенти с тежко увреждане на бъбреците (креатининов клирънс под 30 mL/min).
- Лечение със sorivudine или неговите химически сродни аналоги, какъвто е brivudine.
- Противопоказанията на docetaxel се отнасят също и за комбинацията Xeloda плюс docetaxel.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Дозо-ограничаващите токсични прояви включват диария, коремна болка, гадене, стоматит и синдрома “ръка-крак” (“ръка-крак” кожна реакция, палмарно-плантарна еритродизестезия). Повечето нежелани събития са обратими и не изискват трайно прекратяване на терапията, въпреки че може да се наложи временно прекъсване на лечението или намаляване на дозата.

Диария. Xeloda може да предизвика појава на диария, която се наблюдава при 50% от пациентите. Пациентите с тежка диария трябва да се наблюдават внимателно и да се приложат течности или електролитно заместване, ако те се дехидратират. Може да се използва стандартното антидиарично лечение (с loperamide). Според Критериите за обща токсичност на Канадския онкологичен институт, диария степен 2 се определя като участена лъфекция до 4 – 6



изхождания на ден или нощи дефекации, а диария степен 3 – като увеличение на дефекациите до 7 – 9 пъти на ден или инконтиненция и малабсорбция. Диария степен 4 представлява увеличение на дефекациите до ≥ 10 на ден или диария с ясна кръв или необходимост от парентерално поддържане. Ако се появи диария степен 2, 3 или 4, трябва да се преустанови незабавно прилагането на Xeloda, докато диарията изчезне или намалее по интензивност до степен 1. След диария степени 3 или 4 следващите дози на Xeloda трябва да се намалят или лечението трайно да се преустанови (степен 4).

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

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

При степен 3 на синдрома „ръка-крак” се наблюдава влажна десквамация, улцерация, образуване на мехури и силна болка в ръцете и/или краката и/или изразен дискомфорт, които не позволяват на пациента да работи или да осъществява ежедневната си активност. Ако се появи синдром „ръка-крак” от степен 2 или 3, трябва да се прекъсне приемането на Xeloda, докато изчезнат неговите прояви или интензитетът му намалее до степен 1. След степен 3 на синдрома „ръка-крак” трябва да се намалят следващите дози на Xeloda.

Кардиотоксичност. Кардиотоксичността се свързва с флуоропиримидиновата терапия, като включва миокарден инфаркт, angina pectoris, нарушения на сърдечния ритъм, кардиогенен шок, внезапна смърт и електрокардиографски промени. Тези нежелани събития може да са по-чести при болни с минала анамнеза за исхемична болест на сърцето. При пациенти, получаващи Xeloda, се съобщава за сърдечни аритмии, angina pectoris, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и кардиомиопатия. Налага се голяма предпазливост при пациенти с анамнеза за изразено сърдечно заболяване, аритмии и angina pectoris (виж раздел 4.8.).

Хипо- или хиперкалциемия. При лечение с Xeloda се съобщава за хипо- или хиперкалциемия. Налага се предпазливост при пациенти с предшестваща хипо- или хиперкалциемия (виж раздел 4.8.).

Заболяване на централната или периферна нервна система. Налага се предпазливост при пациенти със заболяване на централната или периферна нервна система, напр. мозъчни метастази или невропатия (виж раздел 4.8.).

Захарен диабет или електролитни нарушения. Предпазливост са налага при пациенти със захарен диабет или електролитни нарушения, тъй като те може да се влошат по време на лечението с Xeloda.

Антикоагуланти, кумаринови производни. При едно изследване на лекарствените взаимодействия с прилагане на единични дози Warfarin е



наблюдавано значително повишение на средната AUC (+ 57%) на S-warfarin. Тези резултати предполагат взаимодействие, вероятно дължащо се на инхибиране на изоензимната система цитохром P450 2C9 от capecitabine. При пациентите, получаващи едновременно Xeloda и терапия с орален антикоагулант, производно на кумарина, трябва да се проследява стриктно отговора на антикоагуланта (INR или протромбиново време) и дозата на антикоагуланта да се коригира съответно (виж раздел 4.5.).

Чернодробно увреждане. Поради липсата на данни за безопасност и ефективност при пациенти с чернодробно увреждане, употребата на Xeloda изиска внимателно наблюдение при болни с леко до умерено нарушение на чернодробните функции, независимо от наличието или липсата на чернодробни метастази. Приемането на Xeloda трябва да се прекрати, ако се появи свързано с лечението повишение на билирубина над 3.0 x ULN или свързано с лечението повишение на чернодробните аминотрансферази (ALT, AST) над 2.5 x ULN. Монотерапията с Xeloda може да се възстанови, когато билирубинът се намали до \leq 3.0 x ULN или чернодробните аминотрансферази се намалят до \leq 2.5 x ULN. За комбинираното лечение с Xeloda и docetaxel виж също и раздел 4.2.

Бъбречно увреждане. Честотата на нежеланите събития от степен 3 или 4 се увеличава при пациенти с умерено увреждане на бъбреците (креатининов клирийнс 30-50 ml/min) в сравнение с общата популация (виж раздели 4.2. и 4.3.).

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия с други лекарствени продукти:

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

Phenytoin: има съобщения за единични случаи на повишени плазмени концентрации на phenytoin, водещи до симптоми на интоксикация, при едновременно прилагане на Xeloda с phenytoin. Пациенти, приемащи phenytoin едновременно с Xeloda, трябва да бъдат наблюдавани редовно за повишени плазмени концентрации на phenytoin.



Фолинова киселина: изследване върху комбинираното прилагане на Xeloda с фолинова киселина е показвало, че фолиновата киселина няма изразен ефект върху фармакокинетиката на Xeloda и неговите метаболити. Фолиновата киселина обаче има ефект върху фармакодинамиката на Xeloda. Максималната поносима доза (MTD) на Xeloda, приложена самостоятелно интермитентно, е 3000 mg/m^2 на ден и само 2000 mg/m^2 на ден при комбиниране на Xeloda с фолинова киселина (30 mg перорално два пъти на ден).

Sorivudine и негови аналоги: описано е клинично значимо взаимодействие "лекарство-лекарство" между sorivudine и 5-FU, което е резултат на инхибиране на дихидропириимидин дехидрогеназата от sorivudine. Това взаимодействие води до повишаване на токсичността на флуоропириимицина и е потенциално фатално. Поради това Xeloda не трябва да се прилага със sorivudine или с негови химически сродни аналоги като brivudine (виж раздел 4.3.).

Антиацидни средства: изследван е ефектът на антиацидни лекарствени средства, съдържащи алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид, върху фармакокинетиката на capecitabine. Установено е слабо увеличение на плазмените концентрации на capecitabine и на един метаболит ($5'$ -DFCR), без ефект върху трите главни метаболита ($5'$ -DFUR, 5-FU и FBAL).

Allopurinol: наблюдавани са взаимодействия между allopurinol и 5-FU, с възможно намаление на ефективността на 5-FU. Едновременното прилагане на allopurinol и Xeloda трябва да се избягва.

Взаимодействие с цитохром P-450: за потенциалните взаимодействия с изоензими 1A2, 2C9 и 3A4 виж взаимодействия с антикоагуланти, кумаринови производни.

Interferon alpha: максималната поносима доза (MTD) на Xeloda е 2000 mg/m^2 на ден при комбиниране с interferon alpha-2a (3 MIU/m^2 дневно) в сравнение с 3000 mg/m^2 на ден при самостоятелно приемане на Xeloda.

Лъчелечение: MTD на Xeloda, приложен самостоятелно по интермитентната схема, е 3000 mg/m^2 дневно. При комбиниране с лъчелечение на ректален рак MTD на Xeloda е 2000 mg/m^2 дневно с ежедневно облъчване от понеделник до петък при 6-седмичен курс на лъчетерапия.

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

4.6. Бременност и кърмене

Няма клинични изпитвания на Xeloda при бременни жени. Може обаче да се предположи, че е възможно Xeloda да уврежда плода, ако се приложи при бременни. При проучвания на репродуктивната токсичност на животни е установено, че прилагането на Xeloda причинява ембрионална смъртност и



тератогенност. Тези резултати са очаквани ефекти на флуоропиримидиновите производни. Xeloda е противопоказан по време на бременност. Жени във fertилна възраст трябва да бъдат съветвани да избягват забременяване, докато получават лечение с Xeloda. В случай че пациентка забременее докато приема Xeloda, трябва да й бъде обяснена потенциалната опасност за плода.

Не е известно дали Xeloda се екскретира с човешкото мляко. При кърмещи мишки са установени значителни количества capecitabine и негови метаболити в млякото. Кърменето би трявало да се прекрати по време на приемане на Xeloda.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Xeloda може да предизвика замайване, умора и гадене. Тези ефекти могат да нарушият способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани ефекти

Нежеланите реакции, считани за възможно, вероятно или отдалечно свързани с приложението на Xeloda, са получени по време на клиничните изпитвания, провеждани с монотерапия с Xeloda (като помошно лечение при рак на дебелото черво, метастазиран колоректален рак и метастазиран рак на гърдата) и с комбинирано лечение с docetaxel при метастазиран рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия. Най-често съобщаваните нежелани събития, свързани с лечението, са били стомашно-чревни нарушения (особено диария, гадене, повръщане, коремна болка, стоматит), умора и синдром ръка-крак (палмо-плантарна еритродизестезия).

Данните за безопасността при монотерапия с Xeloda като помошно лечение на рак на дебелото черво (995 пациенти) и метастазиран колоректален рак (596 пациенти) са съобщени по време на три клинични изпитвания фаза III (таблица 6). Най-честите свързани с лечението нежелани ефекти при тези изпитвания са били стомашно-чревни нарушения, особено диария, гадене, повръщане, стоматит и синдрома "ръка-крак" (палмарно-плантарна еритродизестезия). Профилите на безопасност при монотерапия с Xeloda за рак на гърдата и колоректален рак са сравними.

Следните названия са използвани за степенуване на нежеланите ефекти по честота: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100, <1/10$), нечести ($>1/1000, <1/100$).

Таблица 6. Обобщение на свързаните с лечението нежелани събития при пациенти, лекувани с монотерапия с Xeloda като помошно лечение за рак на дебелото черво и метастазиран колоректален рак (общо 1591 пациенти).

Телесна система Нежелано събитие	Много чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (57%)	Обрив (7%), алопеция (6%), еритема (6%), суха кожа (5%), сърбеж (2%), кожна хиперпигментация (2%), макуларен обрив (1%)



		десквамация на кожата (1%), дерматит (1%), нарушение на пигментацията (1%), нарушения на ноктите (1%)
Стомашно-чревни нарушения	Диария (47%), гадене (35%), стоматит (23%), повръщане (18%), коремна болка (11%)	Запек (6%), болка в горните отдели на корема (6%), диспепсия (5%), метеоризъм (3%), сухота в устата (3%), редки фекалии (2%)
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Умора (16%), астения (10%)	Пирексия (6%), летаргия (6%), периферен оток (3%), неразположение (1%)
Метаболизъм и нарушения на храненето	Анорексия (10%)	Дехидратация (3%), намален апетит (2%)
Нарушения на нервната система	няма	нарушения на вкуса (5%), замайване (5%), главоболие (4%), парестезия (3%), летаргия (1%)
Нарушения на очите	няма	засилено сълзотечение (5%), конюнктивит (4%), очно дразнене (1%)
Хепато-билиарни нарушения	няма	Хипербилирубинемия/повишение на билирибуина в кръвта (3%)
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	няма	Диспнея (3%), епистаксис (2%), кашлица (1%), ринорея (1%)
Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения	няма	Болка в крайниците (3%), болка в гърба (2%), артрактура (2%)
Изследвания		Намаление на теглото (2%)
Нарушения на кръвта и лимфната система	няма	Неутропения (2%), анемия (2%)
Психични нарушения	няма	Безсъние (2%), депресия (1%)
Инфекции и опаразитяване	няма	herpes simplex (1%), назофарингит (1%)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан (нечести): сърбящ обрив, промяна на цвета на кожата, реакции на фоточувствителност, еритематозен обрив, ексфолиативен дерматит, екзантем, чупливост на ноктите, хиперхидроза, хипотрихоза, екзема, фисури на кожата, подуване на лицето, онихолиза, палмарна еритема, нощно изпотяване, язви на кожата, промяна на цвета на ноктите, генерализиран обрив, макуло-папуларен обрив, папуларен обрив, разязяване на пениса, плантарна еритема, лезии на кожата, старческа кератоза, локализирана ексфолиация, дистрофия на ноктите, генерализиран сърбеж, везикуларен обрив, пигментация на ноктите, онихомадеза, уртикария, хиперкератоза, пурпурна сквамозен обрив, възпаление на кожата.

Стомашно-чревни нарушения (нечести): болка в устата, гастрит, дисфагия, сухота на устните, разязяване на устните, болка в долните отдели на корема, раздуване на корема, езофагит, напукани устни, болка на устните, ректален кръвоизлив, коремен дискомфорт, гастро-езофагеална рефлуксна болест, хейлит, хемороиди, афтозен стоматит, прокталгия, колит, глъсодиния, проктит, хиперсекреция на слюнчните жлези, чести движения на червата, болка на



венците, чревна обструкция, сърбеж на ануса, оригване, стомашно-чревен кръвоизлив, мехури на устните, обструкция на тънките черва, аптиализъм, ентерит, стомашен дискомфорт, епигастрален дискомфорт, абдоминална чувствителност, хипостезия в устата, секретиране от ректума, разязяване на езика, анални фисури, ентероколит, наличие на ясна кръв във фекалиите, мелена, асцит, абнормни шумове в червата, хеморагична диария, хематемеза.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение(нечести): студени тръпки, грипоподобно заболяване, екстракардиална болка в гърдите, болка в гърдите, болка, ригор, неопределено заболяване, жажда, дискомфорт в гърдите, оток, чувство на студ, чувство на топлина, болка на лицето, оток, чувствителност.

Метаболизъм и нарушения на храненето (нечести): хипокалиемия, кахексия, нарушения на апетита, лош контрол на захарен диабет, хипертриглицеридемия, малнутриция, захарен диабет, хипоалбуминемия.

Нарушения на нервната система (нечести): хипостезия, орална парестезия, липса на вкус, нарушения на вниманието, синкоп, хиперестезия, чувство за парене, нарушения в равновесието, съниливост, амнезия,увреждане на паметта, дизестезия, атаксия, паросмия, трепор, периферна невропатия, ортостатично замайване, афазия, периферна сензорна невропатия.

Очи нарушения (нечести): болка в очите, размазано зрение, сух кератоконюнктивит, сухота в очите, сърбеж на очите, намалена зрителна острота, секретиране на очите, диплопия, конюнктивален кръвоизлив, болка на клепачите.

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения (нечести): фаринголарингеална болка, хълцане, диспнея при усилие, ринит, дразнене на носния проход, сухота в гърлото, разязвания в носа, белодробен емболизъм, прегракналост, хемоптиза, продуктивна кашлица, хрипове, астма, назален дискомфорт, постназална секреция, дразнене в гърлото, пневмоторакс.

Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения (нечести): миалгия, подуване на ставите, мускулни спазми, болка в костите, болка в хълбока, болка на лицето, болка в шията, мускулно-скелетна скованост, мускулна слабост.

Нарушения на кръвта и лимфната система (нечести): фебрилна неутропения, левкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, хемолитична анемия, панцитопения.

Изследвания (нечести): повишение на аланин аминотрансферазата, повишение на теглото, повишение на чернодробните ензими, повишение на телесната температура, повишение на аспартат аминотрансферазата, намаление на калия в кръвта, намаление на хемоглобина, отклонения в чернодробните функционални тестове, повишение на алкалната фосфатаза в кръвта, кръв във фекалиите, повишение на гама глутамилтрансферазата, повишение на INR, повишение на креатинина в кръвта.



Психични нарушения (нечести): тревожност, нервност, състояния на объркане, подтиснато настроение, раздразнителност, беспокойство, промени в настроението, нарушения на съня, гневни пристъпи, намаление на либидото, кошмари, панически пристъпи.

Хепато-билиарни нарушения (нечести): чернодробна стеатоза, хепатомегалия, жълтеница, болка в черния дроб.

Инфекции и опаразитяване (нечести): орална кандидоза, инфекция на пикочните пътища, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на долните дихателни пътища, локализирана инфекция, цистит, пневмония, фарингит, вагинална кандидоза, кандидоза, грип, инфекция на ноктите, бронхит, гастроентерит, сепсис, фоликулит, ринит, вагинит, инфицирана рана, микотична инфекция на кожата, паронихия, микотична инфекция, инфекция с херпесен вирус, инфекция с herpes zoster, инфекция, зъбен абсцес, целулит, онихомикоза, тонзилит.

Съдови нарушения (нечести): зачервяване на кожата, флебит, тромбоза на дълбоките вени, хипертония, хипотония, тромбофлебит, горещи вълни, ортостатична хипотония, петехии, тромбофлебит на повърхностните вени, чувство за студ в периферията, флеботромбоза, венозна тромбоза на крайниците.

Сърдечни нарушения (нечести): angina pectoris, сърцебиене, предсърдни фибрилации, аритмия, тахикардия, синусова тахикардия, нестабилна стенокардия, миокардна исхемия.

Наранявания, отравяния и усложнения от процедурата (нечести): булоzни образувания, контузия, слънчево изгаряне, предозиране, реакция на мястото на стомата.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите (нечести): баланит, вагинален кръвоизлив, чувство за парене във влагалището, генитален еритем, сърбеж на гениталиите при мъжа, фимоза.

Бъбречни и пикочни нарушения (нечести): дизурия, полакиурия, хематурия, хроматурия, инконтиненция на урината, хидронефроза, никтурия.

Нарушения на ушите и лабиринта (нечести): вертиго, болка в ушите.

Нарушения на имунната система (нечести): свръхчувствителност.

Доброкаществени, злокачествени и неопределени неоплазми (нечести): липом.

Таблица 7. Лабораторни отклонения, съобщавани при пациенти на монотерапия с Xeloda като помошно лечение при рак на дебелото черво и метастазиран колоректален рак (общо 1591 пациенти)

	Пациенти с отклонения	Пациенти със степен 3/4	Пациенти със степен 4
--	-----------------------	-------------------------	-----------------------



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

Xeloda и docetaxel в комбинация: Най- честите свързани с лечението нежелани ефекти ($\geq 5\%$), съобщени по време на едно клинично изпитване фаза III при пациентки с рак на гърдата и неуспех на лечението с антрациклини, са представени в таблица 8. Представени са също и свързаните с лечението нежелани ефекти в групата с продукта за сравнение при това изпитване с използване на стандартна доза docetaxel. При комбинираната терапия също може да се очакват редките или нечести нежелани ефекти, описани в раздела за монотерапия с Xeloda. Те не са изброени в следната таблица.

Таблица 8. Обобщени нежелани събития, съобщени при пациентки, лекувани с Xeloda в комбинация с docetaxel за метастазиран рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия

Нежелано събитие	Xeloda 1250 mg/m ² 2 дн. с Docetaxel 75 mg/m ² /3 седмица (n = 251)		Docetaxel 100 mg/m ² на 3 седмици (n = 255)	
	Общо %	Степен 3 / 4 %	Общо %	Степен 3 / 4 %
Нежелано събитие според телесната система				
Стомашно-чревни събития				
стоматит	67	18	42	5
диария	64	14	45	5
гадене	43	6	35	2
повръщане	33	4	22	1
запек	14	1	12	-
коремна болка	14	2	9	1
диспепсия	12	-	5	< 1
болка в горните отдели на корема	9	-	6	1
сухота в устата	5	-	4	-
Кожни и подкожни събития				
синдром "ръка-крак"	63	24	7	1
алопеция	41	6	42	7
нарушения на ноктите	14	2	15	-
дерматит	8	-	9	1
еритематозен обрив	8	< 1	4	-
промяна на цвета на ноктите	6	-	4	< 1
онихолиза	5	1		1
Общи				



астения	23	3	22	5
пирексия	21	1	29	<1
умора	21	4	25	5
слабост	13	1	9	2
болка в крайниците	9	<1	8	<1
летаргия	6	-	5	1
болка	6	-	2	-
 Кръв и лимфна система неутропенична треска	 16	 16	 21	 21
 Неврологични събития				
нарушения на вкуса	15	<1	14	<1
парестезия	11	<1	15	1
замайване	9	-	6	<1
главоболие	7	<1	8	1
периферна невропатия	5	-	10	1
 Метаболитни събития				
анорексия	12	1	10	1
намаление на апетита	10	-	4	-
дехидратация	8	2	5	1
намаление на теглото	6	-	4	-
 Очи				
засилено сълзотечение	12	-	5	-
 Мускулно-скелетни събития				
миалгия	14	2	24	2
артралгия	11	1	18	2
болка в гърба	7	1	6	1
 Сърдечно-съдови събития				
оток на долните крайници	14	1	12	1
 Респираторни събития				
болки в гърлото	11	2	7	<1
диспнея	7	1	9	<1
кашлица	6	<1	9	-
епистаксис	5	<1	5	-
 Инфекция				
орална кандидоза	6	<1	7	<1

Таблица 9. Лабораторни отклонения: Xeloda в комбинация с docetaxel при метастазиран рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия

Нежелано събитие	Xeloda 1250 mg/m ² 2 дн. с Docetaxel 75 mg/m ² /3 седмица (n = 251)	Docetaxel 100 mg/m ² на 3 седмици (n = 255)
Лабораторно отклонение (според NCIC/CTC)	Степен 3 / 4 %	Степен 3 / 4 %



Лимфопения	89	84
Левкоцитопения	61	75
Неутропения	63	72
Анемия	10	6
Тромбоцитопения	3	3
Хипербилирубинемия	9	3

Постмаркетингов опит:

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

- много редки: стеноза на слъзния канал.

4.9. Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитостатик (антиметаболит), ATC код: L01B C

Capecitabine е нецитотоксичен флуоропиримидинов карбамат, който действа като перорално прилаган прекурсор на цитотоксичния агент 5-fluorouracil (5-FU). Capecitabine се активира чрез няколко ензимни стъпала (виж раздел 5.2.). Ензимът, който участва в крайното превръщане във 5-FU – тимидин фосфорилаза (ThyPase), е намерен в туморите, но и в нормалните тъкани, обикновено в по-малки концентрации. При модели на човешки раков ксенотрансплантат capecitabine е показал синергичен ефект в комбинация с docetaxel, което може да се свърже с възходяща регулация на тимидин фосфорилазата от docetaxel.

Има данни, според които метаболизъмът на 5-FU в анabolния път блокира реакцията на метилиране на дезоксиуридиоловата киселина до тимидилова киселина и по този начин повлиява синтезата на дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК). Включването на 5-FU води до инхибиране също и на РНК и синтезата на белтъците. Тъй като ДНК и РНК са особено важни за клетъчното деление и растеж, ефектът на 5-FU може да води до създаване на тимидинов дефицит, който провокира небалансиран растеж и смърт на клетката. Ефектите на лишаването от ДНК и РНК са най-изразени в тези клетки, които пролиферираят по-бързо и които метаболизират 5-FU с по-висока скорост.

Помощно лечение с Xeloda при рак на дебелото черво

Данните от едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III при пациенти с рак на дебелото черво стадии III (С по Dukes)



подкрепят употребата на Xeloda за помощно лечение на пациенти с рак на дебелото черво (XACT Study). При това проучване 1987 пациенти са били рандомизирани за лечение с Xeloda (1250 mg/m^2 два пъти дневно в продължение на 2 седмици, последвано от 1-седмичен период на почивка, като тези 3-седмични цикли са продължили 24 седмици) или с 5-FU и leucovorin (схема на лечение на клиниката Mayo: 20 mg/m^2 leucovorin интравенозно, последван от 425 mg/m^2 5-FU болус интравенозно в дни 1 до 5, през 28 дни в продължение на 24 седмици). Лечението с Xeloda е било поне еквивалентно на 5-FU/LV интравенозно по отношение на преживяемост без болест (рисков коефициент 0.89; 95% CI 0.76 – 1.04). В цялата рандомизирана популация тестовете за разлика между Xeloda и 5-FU/LV по отношение на преживяемост без болест и обща преживяемост са показвали рискови коефициенти от 0.87 (95% CI 0.75 – 1.00; p=0.053) и 0.84 (95% CI 0.69 – 1.01; p=0.071) съответно. Преживяемостта без рецидив по време на последната оценка на тумора, без смъртните случаи, несвързани с прогресиране на болестта или несвързани с лечението (при преживяемостта без болест тези смъртни случаи се считат за събития), е била статистически значима в полза на Xeloda в сравнение с 5-FU/LV [рисков коефициент 0.86 (95% CI 0.74 – 0.99; p=0.041)]. Средното проследяване по време на анализа е било 3.8 години.

Монотерапия с Xeloda при метастазиран колоректален рак

Резултатите от две мултицентрични, рандомизирани, контролирани клинични изпитвания фаза III с идентичен дизайн подкрепят прилагането на Xeloda като терапия от първа линия на метастатичен колоректален рак. При тези клинични изпитвания са били рандомизирани 603 пациенти за лечение с Xeloda (1250 mg/m^2 два пъти дневно за две седмици, последвани от едноседмична почивка, прилагани като триседмични цикли). Други 604 пациенти са били рандомизирани за лечение с 5-FU и leucovorin (протокол на Mayo: 20 mg/m^2 leucovorin интравенозно, последван от 425 mg/m^2 5-FU болус интравенозно, в дни 1 до 5, през 28 дни). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 25.7% за Xeloda и 16.7% за протокола на Mayo при $p<0.0002$. Средното време до прогресиране е било 140 дни за Xeloda срещу 144 дни (протокол на Mayo). Средната преживяемост е била 392 дни за Xeloda срещу 391 дни за протокола на Mayo. Понастоящем няма сравнителни данни за монотерапия с Xeloda при колоректален рак в сравнение с комбинирани схеми на лечение от първа линия.

Комбинирана терапия с Xeloda и docetaxel при локално напреднал или метастазиран рак на гърдата

Данните от едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза III подкрепят употребата на Xeloda в комбинация с docetaxel за лечение на пациентки с локално напреднал или метастатичен рак на гърдата след неуспех на цитотоксична химиотерапия, включваща антрациклини. В това изпитване 255 пациентки са били рандомизирани за лечение с Xeloda (1250 mg/m^2 два пъти дневно за две седмици, последвано от едноседмична почивка, и docetaxel 75 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). 256 пациентки са били рандомизирани за лечение само с docetaxel (100 mg/m^2 под формата на едночасова интравенозна инфузия през 3 седмици). Преживяемостта е била по-добра в групата с комбинацията Xeloda+docetaxel ($p = 0.0126$). Средната преживяемост е била 442 дни (Xeloda+docetaxel) срещу 352



дни (само docetaxel). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 41.6% (Xeloda + docetaxel) срещу 29.7% (само docetaxel); $p = 0.0058$. Времето до прогресиране на заболяването е било по-дълго в групата с комбинацията Xeloda + docetaxel ($p < 0.0001$). Средното време до прогресиране е било 186 дни за (Xeloda+ docetaxel) срещу 128 дни (само docetaxel).

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

Данните от две мултицентрични клинични изпитвания фаза II подкрепят използването на монотерапия с Xeloda при пациентки след неуспех на схеми на лечение с таксани и химиотерапия, съдържаща антрациклини, или пациентки, при които продължаването на лечението с антрациклини не е показано. В тези изпитвания общо 236 болни са били лекувани с Xeloda (1250 mg/m^2 два пъти дневно за две седмици, последвани от едноседмична почивка). Общата степен на обективния отговор на цялата рандомизирана популация (по преценка на изследователя) е била 20% (за първото изпитване) и 25% (за второто изпитване). Средното време до прогресиране е било 93 дни и 98 дни. Средната преживяемост е била 384 дни и 373 дни.

Анализът на данните за безопасност при пациенти на монотерапия с Xeloda (колоректален рак) с предшестващо бъбречно увреждане е показвал увеличена честота на свързаните с терапията нежелани събития от степен 3 и 4, в сравнение с пациентите с нормални бъбречни функции (36% при пациенти без бъбречно увреждане, $n=268$ срещу 41% при леко увреждане, $n=257$ и 54% при умерено увреждане, $n=59$ съответно) (виж раздел 5.2.). При пациенти с умерено нарушение на бъбречните функции има увеличена честота на намаление на дозата (44%), срещу 33% и 32% при пациенти без увреждане или с леко бъбречно увреждане, както и увеличение на случаите с ранно оттегляне от терапията (21% оттегляне през първите два цикъла) срещу 5% и 8% при пациенти без увреждане или с леко бъбречно увреждане.

Анализът на данните за безопасност при пациенти на възраст ≥ 60 години на монотерапия с Xeloda и анализът на пациентите на комбинирана терапия с Xeloda плюс docetaxel са показвали увеличена честота на свързаните с лечението нежелани събития от степен 3 и 4 и свързаните с лечението сериозни нежелани събития в сравнение с пациентите под 60-годишна възраст. При пациентите на възраст ≥ 60 години, лекувани с Xeloda плюс docetaxel, има повече случаи на ранно оттегляне от терапията поради нежелани събития в сравнение с болните под 60-годишна възраст.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на capecitabine е изследвана в диапазона на дози $502 - 3514 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$. Установено е, че параметрите на capecitabine, 5'-дезокси-5-флуороцитидин (5'-DFCR) и на 5'-дезокси-5-флуороуридин (5'-DFUR), определени на първия и на четиринадесетия ден, са били сходни. Площта под кривата (AUC) на 5-FU е била с 30-35% по-висока на ден 14. Намалението на дозата на capecitabine води до снижаване на системната експозиция на 5-FU.



което е по-голямо от пропорционалното на съответната доза. Това се дължи на нелинейната фармакокинетика на активния метаболит.

Резорбция: след перорално въвеждане capecitabine се резорбира бързо и в голяма степен, след което интензивно се превръща в метаболити – 5'-DFCR и 5'-DFUR. Приемането заедно с храна намалява скоростта на резорбция на capecitabine, но това се отразява незначително на AUC за 5'-DFUR и на AUC за следващия метаболит 5-FU. При доза 1250 mg/m², приемана след хранене на ден 14, максималните плазмени концентрации (Cmax в mcg/ml) за capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL са били съответно 4.67, 3.05, 12.1, 0.95 и 5.46. Времето до получаване на максималните плазмени концентрации (Tmax в часове) е било 1.50, 2.00, 2.00, 2.00 и 3.34. Стойностите на AUC (mcg* h/ml) са били 7.75, 7.24, 24.6, 2.03 и 36.3.

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

Метаболизъм: capecitabine се метаболизира най-напред от чернодробната карбоксилестераза до 5'-DFCR, който след това се превръща в 5'-DFUR от цитидин дезаминазата, локализирана предимно в черния дроб и в туморните тъкани. По-нататъшното каталитично активиране на 5'-DFUR се осъществява от тимидин фосфорилазата (ThyPase). Ензимите, които участват в каталитичното активиране, са открити в туморите, но и в нормални тъкани, макар и в по-малки концентрации. Последователната ензимна биотрансформация на capecitabine до 5-FU води до получаване на по-високи концентрации в туморните тъкани. При колоректални тумори вероятно генерирането на 5-FU се осъществява в голямата си част в клетките на туморната строма. След перорално приемане на capecitabine от болни с колоректален рак съотношението на концентрациите на 5-FU в колоректалните тумори към тези в съседните тъкани е било 3.2 (с диапазон 0.9 – 8.0). Съотношението на концентрациите на 5-FU в тумора към тези в плазмата е било 21.4 (с диапазон 3.9 – 59.9, при n=8), а съотношението между здравите тъкани и плазмата – 8.9 (3.0 – 25.8, при n=8). Активността на тимидин фосфорилазата в първичен колоректален тумор е била 4 пъти по-висока от тази в съседните нормални тъкани. Според резултатите от имунохистохимичните проучвания, тимидин фосфорилазата по всяка вероятност е локализирана в голямата си част в клетките на туморната строма.

След това, чрез ензима дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD), 5-FU се катаболизира до значително по-слабо токсичния дихидро-5-флуороурацил (FUH2). Дихидропиримидиназата разцепва пиримидиновия пръстен до 5-флуоро-уреидопропионова киселина (FUPA). Накрая бета-уреидопропионазата разцепва FUPA до алфа-флуоро-бета-аланин (FBAL), който се отделя с урината. Активността на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) е стъпалото, което ограничава скоростта на реакцията. Дефицит на DPD може да доведе до повишена токсичност на capecitabine (виж раздели 4.3. и 4.4.).

Елиминиране: елиминационният полуживот ($t_{1/2}$ в часове) на capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL е съответно 0.85, 1.11, 0.66 ± 0.76 и 3.23. Capecitabine и неговите метаболити се екскретират предимно чрез урината. В



урината се намира 95.5% от приложената доза на capecitabine. Екскрецията с фекалиите е минимална (2.6%). Главният метаболит, който се екскретира чрез урината е FBAL, представляващ около 57% от приетата доза. Около 3% от приетата доза се екскретира чрез урината като непроменено лекарство.

Комбинирана терапия: Клинични изпитвания фаза I, оценяващи ефекта на Xeloda върху фармакокинетиката на docetaxel или paclitaxel и обратно, не са показвали ефект на Xeloda върху фармакокинетиката на docetaxel или paclitaxel (C_{max} и AUC) и на docetaxel или paclitaxel върху фармакокинетиката на 5'-DFUR.

Фармакокинетика при специални популации: направен е популационен фармакокинетичен анализ след лечение на 505 пациенти с колоректален рак с Xeloda в доза 1250 mg/m^2 два пъти на ден. Установено е, че полът, наличието или липсата на чернодробни метастази преди лечението, общото състояние по Karnofsky, тоталният билирубин, serumният албумин, ASAT и ALAT нямат статистически значим ефект върху фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

Пациенти с чернодробно увреждане поради чернодробни метастази: според резултатите от фармакокинетичния анализ при онкоболни с леко до умерено чернодробно увреждане поради чернодробни метастази, бионаличността на capecitabine и експозицията на 5-FU може да са увеличени в сравнение с болните без чернодробно увреждане. Няма фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

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

Пациенти в напреднала възраст: Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с широк диапазон на възрастта (от 27 до 86 години), който включвал 234 пациенти (46%) на възраст 65 и повече години, е показвал, че възрастта не повлиява фармакокинетиката на 5'-DFUR и на 5-FU. За FBAL площта под кривата (AUC) се увеличава с възрастта (20% увеличение на възрастта води до 15% нарастване на AUC за FBAL). Вероятно това увеличение се дължи на промени в бъбренчните функции.

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



5.3. Предклинични данни за безопасността

При токсикологични изследвания с многократно приложение на capecitabine с ежедневно перорално въвеждане на маймуни супомолгус и на мишки, е установено, че той оказва токсични ефекти върху стомашно-чревната, лимфоидната и хемопоетична системи, които са типични за флуоропиримидините. Тези токсични ефекти са били обратими. Capecitabine проявява и кожна токсичност, характеризираща се с дегенеративни/регресивни изменения. Capecitabine не е токсичен за черния дроб и за централната нервна система. Сърдечно-съдова токсичност (удължаване на PR- и на QT-интервала) е установена при маймуни супомолгус след интравенозно въвеждане (100 mg/kg), но не и след многократно перорално приложение (1379 mg/m² на ден).

Двегодишно изследване за канцерогенност на мишки не е показвало данни за канцерогенен ефект на capecitabine.

При стандартните изследвания на фертилитета е наблюдавано нарушение на фертилитета на женски мишки, получаващи capecitabine. Този ефект на продукта обаче е бил обратим след период от време без приемането му. Освен това, при 13-седмично изследване са били открити атрофични и дегенеративни промени в репродуктивните органи на мъжки мишки. Те също били обратими след известен период от време без приемане на препарата.

При ембриотоксични и тератологични изследвания на мишки е наблюдавано увеличение на феталните резорбции и на тератогенността съответно на приложената доза. При маймуни са били наблюдавани аборт и ембрионална смъртност при високи дози, но без данни за тератогенност.

Capecitabine няма мутагенно действие *in vitro* върху бактерии (тест на Ames) или върху клетки от бозайник (тест за мутации на ген V79/HPRT на китайски хамстер). Подобно на други нуклеозидни аналоги (напр. 5-FU), capecitabine има кластогенен ефект върху човешки лимфоцити *in vitro* и показва положителна тенденция при микронуклеус-тест на костен мозък от мишки *in vivo*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетата: anhydrous lactose, croscarmellose sodium, hypromellose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate.

Обвивка на таблетата: titanium dioxide (E171), yellow and red iron oxide (E172), talc.

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност



Три години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Вид: блистери PVC/PE/PVDC

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

6.6. Инструкции за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20010967

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

03.10.2001

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА – м. април 2002

