

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeloda 150 mg tabletki powlekane.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

150 mg kapecytabiny

Substancja pomocnicza: 15,6 mg bezwodnej laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane

Jasnobrzoskwiniowe tabletki powlekane, podwójnie wypukłe, wydłużone z oznaczeniem „150” na jednej stronie i „Xeloda” na drugiej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Duke'a) (patrz punkt 5.1).

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt Xeloda w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.

Produkt Xeloda jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Xeloda powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Tabletki produktu Xeloda powinny być połykane i popijane wodą w ciągu 30 minut po posiłku. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu Xeloda w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m<sup>2</sup> oraz 1000 mg/m<sup>2</sup> zamieszczono odpowiednio w tabelach 1 i 2.

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1):

#### Monoterapia

#### Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa produktu Xeloda w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo

zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m<sup>2</sup> pc.) przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.

### Leczenie skojarzone

#### Rak okrężnicy oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej produktu Xeloda do 800-1000 mg/m<sup>2</sup> pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy (patrz punkt 5.1). Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego czynników biologicznych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej produktu Xeloda. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie produktem Xeloda i cisplatiną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują produkt Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatiną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatyny, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.

#### Rak piersi

W przypadku kojarzenia z docetaksemem, zalecana dawka początkowa produktu Xeloda wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie produktem Xeloda i docetaksemem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

### Obliczenia dawki produktu Xeloda

Tabela 1: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej produktu Xeloda 1250 mg/m<sup>2</sup> pc.

	Dawka 1250 mg/m <sup>2</sup> (dwa razy na dobę)				
	Pełna dawka 1250 mg/m <sup>2</sup>	Liczba tabletek à 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (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

Tabela 2: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej produktu Xeloda 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.

Dawka 1000 mg/m <sup>2</sup> (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka 1000 mg/m <sup>2</sup>	Liczba tabletek à 150 mg i/lub 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Dawka zmniejszona (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia:

Zalecenia ogólne

Działania toksyczne produktu Xeloda mogą być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawka raz obniżona nie powinna być zwiększana w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, mają małe prawdopodobieństwo stania się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. wyłysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane na tym samym poziomie dawki bez jej zmniejszania, czy też opóźniania podania leku. Pacjentów przyjmujących produkt Xeloda należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek produktu Xeloda, pominiętych z powodu objawów toksycznych, nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności:

Tabela 3: Schemat zmniejszania dawek produktu Xeloda (w cyklu 3-tygodniowym lub terapii ciągłej)

Stopień toksyczności*	Zmiany dawki w okresie podawania leku	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)
• <i>Stopień 1</i>	Dawkowanie bez zmian	Dawkowanie bez zmian
• <i>Stopień 2</i>		
1-sze wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	100%
2-gie wystąpienie objawu		75%
3-cie wystąpienie objawu		50%
4-te wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	nie dotyczy

Stopień toksyczności*	Zmiany dawki w okresie podawania leku	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)
• <i>Stopień 3</i>		
1-sze wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	75%
2-gie wystąpienie objawu		50%
3-cie wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	nie dotyczy
• <i>Stopień 4</i>		
1-sze wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe <i>lub</i> jeśli lekarz uzna kontynuację leczenia za będącą w najlepszym interesie chorego należy przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	50%
2-gie wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	nie dotyczy

\* Zgodnie z Kryteriami Powszechnego Stopniowania Toksyczności (wersja 1) wg National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) lub Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wg Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, wersja 3.0. Dla zespołu dłoniowo-podeszwowego oraz hiperbilirubinemii, patrz punkt 4.4.

*Hematologia:* Pacjenci z wyjściową liczbą neutrofilii  $<1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczbą trombocytów  $<100 \times 10^9/l$  nie powinni być leczeni produktem Xeloda. Jeśli rutynowe badanie laboratoryjne dokonane w czasie trwania cyklu leczenia wykaże zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej  $1,0 \times 10^9/l$  lub zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej  $75 \times 10^9/l$  leczenie produktem Xeloda powinno zostać przerwane.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Xeloda w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi lekami:

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Xeloda w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi lekami powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla produktu Xeloda oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego leków stosowanych w kombinacji.

Jeżeli na początku cyklu terapeutycznego wskazane jest czasowe przerwanie podania produktu Xeloda lub leków stosowanych w kombinacji, należy przerwać podawanie wszystkich leków do momentu, kiedy zostaną spełnione kryteria ponownego ich włączenia.

W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, nie są spowodowane stosowaniem produktu Xeloda (np. neurotoksyczność, ototoksyczność), leczenie produktem Xeloda powinno być kontynuowane, a dawka leku stosowanego w kombinacji powinna zostać zmieniona zgodnie ze stosowną dokumentacją leku.

Jeżeli należy na stałe odstawić lek(-i) stosowany(-e) w kombinacji, podawanie produktu Xeloda można wznowić, jeśli są spełnione kryteria rozpoczęcia takiego leczenia.

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji chorych.

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Xeloda w terapii ciągłej w połączeniu z innymi lekami:

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Xeloda w terapii ciągłej w połączeniu z innymi lekami powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla produktu Xeloda oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku/leków stosowanego w kombinacji.

## Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach chorych:

Zaburzenia czynności wątroby: brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby nie pozwala na podanie zaleceń modyfikacji dawek. Brak również informacji na temat stosowania leku w przypadku uszkodzenia wątroby w marskości lub zapalenia wątroby.

Zaburzenia czynności nerek: Produkt Xeloda jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest obniżenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m<sup>2</sup>. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania, nie ma potrzeby obniżania dawki leku dla dawki początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup>. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją dawki leku zgodnie z przedstawioną powyżej Tabelą 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu Xeloda. Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym (patrz również „Pacjenci w wieku podeszłym” poniżej).

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci (poniżej 18. roku życia).

### Pacjenci w wieku podeszłym:

W przypadku monoterapii produktem Xeloda nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej leku u pacjentów w wieku podeszłym. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z lekiem o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat, niż u pacjentów młodszych.

Gdy produkt Xeloda był stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) częściej występowały niepożądane reakcje na lek stopnia 3. i 4., w tym reakcje powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się staranne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat.

- *W leczeniu skojarzonym z docetakselem:* u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki produktu Xeloda do 75% (950 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę). Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u pacjentów w wieku powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej produktu Xeloda w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę produktu Xeloda można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę.
- *W leczeniu skojarzonym z irynotekanem:* u pacjentów w wieku powyżej 65 lat zaleca się zmniejszenie dawki początkowej produktu Xeloda do 800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami,
- Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którykolwiek ze składników leku lub fluorouracyl,
- Wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD),
- Okres ciąży i laktacji,
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia,
- Ciężką niewydolność wątroby,
- Ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną (patrz punkt 4.5),
- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów wykorzystywanych w kombinacji z produktem Xeloda, wówczas takiego produktu nie należy stosować.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

*Działania niepożądane ograniczające* wielkość dawki obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.

*Biegunka.* Pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia, uzupełniać płyny i elektrolity. Może być stosowane standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) oznacza 4 do 6 wypróżnień /dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza 7-9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień na dobę lub biegunkę krwawą, lub konieczność żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zastosować zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

*Odwodnienie:* Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką odwodnienie może wystąpić w szybkim tempie. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2 stopnia (lub wyższego), podawanie produktu Xeloda powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane. Nie należy wznowiać leczenia produktem Xeloda, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia (patrz punkt 4.2).

*Zespół dłoniowo-podeszwowy* (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy). Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia/przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta.

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 2. to bolesny rumień i obrzęk rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort zaburzający codzienną aktywność pacjenta.

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych życiowych czynności. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3. podawanie produktu Xeloda powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3, następne dawki leku powinny być obniżone. W przypadku leczenia produktem Xeloda w skojarzeniu z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny.

*Kardiotoksyczność.* Kardiotoksyczność związana jest z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje takie jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia były obserwowane u pacjentów leczonych produktem Xeloda. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmia, chorobą wieńcową (patrz punkt 4.8).

*Hipo- lub hiperkalcemia.* Hipo- lub hiperkalcemię opisywano u pacjentów leczonych produktem Xeloda. Należy zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzoną hipo- lub hiperkalcemią (patrz punkt 4.8).

*Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego.* Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: w przypadku występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub neuropatii (patrz punkt 4.8).

*Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe.* Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi, gdyż mogą one ulec nasileniu w czasie leczenia produktem Xeloda.

*Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny.* W badaniu klinicznym interakcji lekowych z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie produktem Xeloda i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego (patrz punkt 4.5).

*Zaburzenia czynności wątroby.* Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby, leczenie produktem Xeloda chorych z łagodną do średnio nasilonej niewydolnością wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub nie, przerzutów w wątrobie. Leczenie produktem Xeloda należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN. Leczenie produktem Xeloda w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się  $\leq 3$  x GGN lub, gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszy się  $\leq 2,5$  x GGN.

*Zaburzenia czynności nerek.* Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) występują częściej w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2 i punkt 4.3).

Jako, że produkt leczniczy zawiera bezwodną laktozę jako substancję pomocniczą, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami było przeprowadzane tylko z udziałem dorosłych.

##### Interakcje z innymi lekami:

*Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny:* Opisano zaburzenia krzepnięcia i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych produktem Xeloda jednocześnie przyjmujących leki i przeciwzakrzepowe i pochodne kumaryny takie jak warfaryna i fenoprokumon. Występowały one w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Xeloda, jak również w kilku przypadkach w okresie jednego miesiąca po zakończeniu podawania produktu Xeloda. W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, po podaniu pojedynczej dawki 20 mg warfaryny, leczenie produktem Xeloda zwiększało AUC dla S-warfaryny o 57% z 91% zwiększeniem wartości INR. Ponieważ metabolizm R-warfaryny nie ulegał zmianie, wyniki te wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie ma wpływu na izoenzym 1A2 i 3A4. Pacjenci leczeni produktem Xeloda przyjmujący jednocześnie leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, powinni mieć regularnie kontrolowane parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikowane dawki leków przeciwzakrzepowych.

*Fenytoina:* W pojedynczych przypadkach stwierdzono podwyższony poziom fenytoiny w surowicy powodujący objawy zatrucia fenytoiną u chorych leczonych jednocześnie produktem Xeloda i fenytoiną. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i produktem Xeloda wymagane jest regularne monitorowanie stężenia fenytoiny w surowicy.

*Kwas foliowy:* Wyniki badania, nad jednoczesnym podawaniem produktu Xeloda i kwasu foliowego wykazały, że kwas foliowy nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu Xeloda i jego metabolitów. Jednakże kwas foliowy ma wpływ na farmakodynamikę produktu Xeloda i może nasilać jego toksyczność: maksymalna dawka tolerowana (MTD) produktu Xeloda podawanego w monoterapii sposobem „z przerwami” wynosi 3000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, podczas gdy tylko 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, gdy jest ona podawana jednocześnie z kwasem foliowym (30 mg doustnie dwa razy na dobę).

*Sorywudyna i pochodne:* opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez sorywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon. Dlatego też produktu Xeloda nie wolno stosować jednocześnie z sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna (patrz punkt 4.3). Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni pomiędzy zakończeniem leczenia sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna, a rozpoczęciem leczenia produktem Xeloda.

*Leki zobojętniające:* badano wpływ leków zobojętniających kwas solny zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielki wzrost stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5'-DFCR); jednak nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

*Allopurinol:* obserwowano interakcje między allopurinolem i 5-FU; z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania allopurinolu z produktem Xeloda.

*Interakcja z cytochromem P-450:* na temat informacji o potencjalnych interakcjach z izoenzymami 1A2, 2C9 i 3A4, patrz interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny.

*Interferon alfa:* maksymalna tolerowana dawka (MTD) produktu Xeloda podawanego jednocześnie z interferonem alfa-2a (3 mln. j.m./m<sup>2</sup> pc. na dobę) wynosiła 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, w porównaniu do 3000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, gdy produkt Xeloda stosowany był w monoterapii.

*Radioterapia:* maksymalna tolerowana dawka (MTD) produktu Xeloda w monoterapii podawanego według schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m<sup>2</sup> na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi ona 2000 mg/m<sup>2</sup> na dobę, gdy lek stosuje się sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie sześciotygodniowego kursu radioterapii.

*Oksaliplatyna:* nie występowały żadne klinicznie istotne różnice w ekspozycji na kapecytabinę lub jej metabolity, wolną platynę lub całkowitą platynę, podczas podawania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem.

*Bewacyzumab:* nie obserwowano klinicznie istotnego działania bewacyzumabu na parametry farmakokinetyczne kapecytabiny lub jej metabolitów w obecności oksaliplatyny.

Interakcje z pokarmem: we wszystkich badaniach klinicznych polecano pacjentom przyjmowanie produktu Xeloda w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku zebrano w oparciu o ten sposób podawania zaleca się podawanie produktu Xeloda bezpośrednio po posiłku. Jednoczesne spożywanie posiłku zmniejsza jednakże wchłanianie kapecytabiny (patrz punkt 5.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w okresie rozrodczym

Kobietom w okresie rozrodczym należy zalecać zapobieganie ciąży w trakcie leczenia produktem Xeloda. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia produktem Xeloda, musi zostać poinformowana o zagrożeniu dla płodu.

## Ciąża

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Xeloda u kobiet w ciąży; jednakże należy przyjąć, że produkt Xeloda podawany u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach kapecytabina powodowała wady i śmiertelne uszkodzenia zarodka. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym. Produktu Xeloda nie należy stosować w czasie ciąży.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo czy produkt Xeloda przenika do mleka ludzkiego. U karmiących myszy stwierdzono znaczące ilości kapecytabiny i jej metabolitów w mleku. Zaleca się przerwanie karmienia w okresie leczenia produktem Xeloda.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Xeloda ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności.

## 4.8 Działania niepożądane

### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Xeloda jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych produktem Xeloda w monoterapii lub produktem Xeloda w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa produktu Xeloda stosowanego w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne. Szczegóły dotyczące dużych badań klinicznych, w tym schematy badań oraz ważniejsze wyniki w zakresie skuteczności: patrz punkt 5.1.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardi toksyczność, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

### b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, jakie badacz uznał za prawdopodobnie lub potencjalnie związane z podawaniem produktu Xeloda, są wymienione w tabeli 4 dla produktu Xeloda podawanego w monoterapii oraz w tabeli 5 dla preparatu Xeloda podawanego w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych leku przyjęto następujące przedziały: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) i niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### Xeloda w monoterapii:

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Xeloda w monoterapii na podstawie połączonej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów (badania M66001, SO14695 oraz SO14796). Każde działanie niepożądane leku zostało zakwalifikowane do odpowiedniej grupy w zależności od całkowitej częstości występowania w analizie łącznej danych.

Tabela 4: Wykaz działań niepożądanych leku występujących u pacjentów leczonych produktem Xeloda w monoterapii

<b>Układ narząd</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Niezbyt często</b> <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, niezbyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień zęba
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	-	-	tłuszczak
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/zwiększony czas protrombinowy
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia,
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	bezsennność, depresja	stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa
<i>Zaburzenia oka</i>	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie

<b>Układ narząd</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Niezbyt często</b> <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	-	zawroty głowy, bóle uszu
<i>Zaburzenia serca</i>	-	-	niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	-	zakrzepowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punkcikowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	-	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płynotok	zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha	krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce	niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych	żółtaczka

<b>Układ narząd</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Niezbyt często</b> <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	-	bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów	obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	-	wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-	krwawienia z narządów rodnych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	zmęczenie astenia	gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	-	pęcherz, przedawkowanie

Produkt Xeloda w leczeniu skojarzonym:

Tabela 5 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Xeloda w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane są dodawane do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo częste lub częste), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały **dotatkowo do** objawów obserwowanych po zastosowaniu produktu Xeloda w monoterapii lub gdy występowały **w grupie wyższej częstości** niż po zastosowaniu produktu Xeloda w monoterapii (patrz tabela 4). Niezbyt częste działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu Xeloda są zgodne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu produktu Xeloda w monoterapii albo po monoterapii innymi lekami użytymi w leczeniu skojarzonym (w literaturze i (lub) w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego).

Niektóre z działań niepożądanych odpowiadają reakcjom obserwowanym często po zastosowaniu leku użytego w leczeniu skojarzonym (np. obwodowa neuropatia czuciowa w przypadku docetakselu lub oksaliplatyny, nadciśnienie tętnicze w przypadku bewacyzumabu); nie można jednak wykluczyć ich nasilenia na skutek zastosowania produktu Xeloda.

Tabela 5: Zestawienie powiązanych działań niepożądanych leku, zaobserwowanych u pacjentów leczonych preparatem Xeloda **dotatkowo** w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii produktem Xeloda lub kwalifikujących się do **wyższej grupy pod względem częstości** występowania w porównaniu z monoterapią produktem Xeloda.

<b>Układ/narząd</b>	<b>Bardzo częste</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Częste</b> <i>Wszystkie stopnie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, <sup>+</sup> zakażenie, opryszczka wargowa
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<sup>+</sup> neutropenia, <sup>+</sup> leukopenia, <sup>+</sup> niedokrwistość, <sup>+</sup> gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	depresja szpiku kostnego, <sup>+</sup> gorączka neutropeniczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	zmniejszenie łaknienia	hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	zaburzenia snu, niepokój
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zaburzenia smaku, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy	neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica
<i>Zaburzenia oka</i>	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	szumy uszne, niedosłuch
<i>Zaburzenia serca</i>	-	migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, <sup>+</sup> zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	zaparcia, niestrawność	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przłykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie

<b>Układ/narząd</b>	<b>Bardzo częste</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Częste</b> <i>Wszystkie stopnie</i>
		dyskomfortu w jamie brzusznej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	zaburzenia czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łyśnienie, zaburzenia dotyczące paznokci	nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	ból szczęki, skurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	krwiomocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku</i>	gorączka, osłabienie, <sup>+</sup> senność, nietolerancja temperatur	zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, <sup>+</sup> gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	stłuczenia

<sup>+</sup> Dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3–4. Działania niepożądane są dodawane według najwyższej częstości występowania odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

#### Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Następujące dodatkowe działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go do obrotu:

- Bardzo rzadko: zwężenie przewodu łzowego
- Bardzo rzadko: niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby zostały odnotowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.
- Bardzo rzadko: migotanie komór, wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia

#### *c. Opis wybranych działań niepożądanych*

##### *Zespół dłoniowo-podeszwowo (patrz punkt 4.4):*

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie, w badaniach kapecytabiny stosowanej w monoterapii (w tym w badaniach leczenia uzupełniającego raka okrężnicy, leczenia raka jelita grubego z przerzutami oraz leczenia raka piersi) częstość występowania tego działania niepożądanego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 53% do 60%, natomiast w grupie leczenia raka piersi z przerzutami z zastosowaniem kapecytabiny/docetakselu częstość ta wynosiła 63%. W przypadku dawki kapecytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup> podawanej dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem kapecytabiny częstość występowania tego działania niepożądanego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 22% do 30%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że HFS (wszystkie stopnie) wystąpił u 2066 (43%) pacjentów po medianie czasu wynoszącej 239 [95% CI

201,288] dni po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną. We wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFS: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zmniejszona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1\*kg), zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach, zwiększona długość trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (0 versus  $\geq 1$ ).

*Biegunka (patrz punkt 4.4):*

Produkt Xeloda może wywoływać biegunkę, którą obserwowano u odsetka pacjentów wynoszącego do 50%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zwiększona długość trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach) oraz płeć żeńska. Następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1\*kg) oraz zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach.

*Kardiotoksyczność (patrz punkt 4.4):*

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych z udziałem 949 pacjentów (2 badania kliniczne fazy III i 5 badań fazy II, dotyczących raka jelita grubego z przerzutami i raka piersi z przerzutami) wykazała następujące działania niepożądane o częstości występowania poniżej 0,1% po zastosowaniu produktu Xeloda w monoterapii: kardiomiopatia, niewydolność serca, nagły zgon i dodatkowe skurcze komorowe.

*Encefalopatia:*

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych wykazała, że stosowanie produktu Xeloda w monoterapii jest także związane z encefalopatią występującą z częstością poniżej 0,1%.

*d. Szczególne populacje*

*Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2):*

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat leczonych produktem Xeloda w monoterapii oraz analiza pacjentów leczonych produktem Xeloda w skojarzeniu z docetakselem wykazała zwiększenie częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz związanych z leczeniem poważnych działań niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów w wieku  $< 60$  lat. U pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat leczonych produktem Xeloda w skojarzeniu z docetakselem odnotowano również więcej przypadków przedterminowego przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych niż w grupie pacjentów w wieku  $< 60$  lat.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach) jest statystycznie istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFS i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

*Płeć*

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, płeć żeńska jest statystycznie istotnie związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFS i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

*Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2):*

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z niewydolnością nerek leczonych produktem Xeloda w monoterapii (rak jelita grubego) wykazała wzrost częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek [36% u pacjentów bez niewydolności nerek (n=268) w porównaniu z odpowiednio 41% w łagodnej niewydolności nerek (n=257) i 54% w umiarkowanej niewydolności nerek (n=59)] (patrz punkt 5.2). Wśród pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek częściej zachodziła konieczność obniżenia dawki (44%) w porównaniu do 33% i 32% odpowiednio u pacjentów bez niewydolności nerek lub z łagodną niewydolnością nerek, a ponadto w tej grupie obserwowano zwiększony odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerywania w czasie pierwszych dwóch cykli) w porównaniu do 5% i 8%, odpowiednio u chorych bez niewydolności nerek lub z łagodną niewydolnością nerek.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Objawy ostrego przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie śluzówek, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego, oraz zahamowanie czynności szpiku. Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie polegające na zwalczaniu obserwowanych objawów klinicznych i zapobieganiu rozwojowi powikłań.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyk (antymetabolit), kod ATC: L01BC06

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidyłowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

Rak okrężnicy oraz rak jelita grubego i odbytnicy:

Leczenie uzupełniające produktem Xeloda w monoterapii u chorych na raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa) zapewnia uzasadnienie dla stosowania produktu Xeloda w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej produktem Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku, przy czym lek podano w cyklach trzytygodniowych przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> leukoworyny iv., po czym podawano 5-FU w bolusie 425 mg/m<sup>2</sup> iv., w dniach od 1 do 5, co 28 dni przez 24 tygodnie). Produkt Xeloda okazał się co najmniej równoważny terapii iv. 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia bez choroby w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne:

0,92; 95% CI 0,80-1,06). W całej populacji poddanej randomizacji testy różnicy produktu Xeloda w porównaniu do 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia wykazały, że ryzyko względne wynosi odpowiednio 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; p = 0,068) oraz 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; p = 0,060). Mediana czasu obserwacji w momencie analizy wynosiła 6,9 roku. W zaplanowanej wcześniej analizie wieloczynnikowej Cox wykazano przewagę produktu Xeloda nad 5-FU/LV w bolusie. Następujące czynniki zostały prospektywnie wzięte pod uwagę w analizie statystycznej podczas włączania do tego modelu: wiek, czas od zabiegu operacyjnego do randomizacji, płeć, wyjściowy poziom CEA, wyjściowy stan węzłów chłonnych i kraj. W populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów produkt Xeloda wykazał przewagę nad 5-FU/LV zarówno dla czasu wolnego od progresji choroby (HR: 0,849; 95% CI 0,739 – 0,976 p = 0,0212) jak i całkowitego czasu przeżycia (HR: 0,828; 95% CI 0,705 – 0,971 p = 0,0203).

#### *Terapia skojarzona w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy*

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III u chorych na raka okrężnicy w stadium III (stadium C według Dukes'a) potwierdzają zasadność stosowania produktu Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatyną (XELOX) w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie NO16968). W tym badaniu 944 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej 3-tygodniowymi cyklami przez 24 tygodnie produktem Xeloda (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej bolusem 5-FU i leukoworyną. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - DFS w populacji ITT wykazała, że schemat XELOX był istotnie lepszy niż 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0.0045). 3-letni wskaźnik DFS wynosił 71% dla schematu XELOX w porównaniu do 67% dla 5-FU/LV. Analiza wyników drugorzędowego punktu końcowego – RFS wykazała podobne do powyższych rezultaty z HR =0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0.0024) dla schematu XELOX w porównaniu do 5-FU/LV. W grupie otrzymującej schemat XELOX wykazano trend w kierunku poprawy OS z HR=0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0.1486), co oznacza 13% redukcję ryzyka zgonu. Pięcioletni wskaźnik OS wynosił 78% dla schematu XELOX w porównaniu do 74% dla 5-FU/LV. Mediana czasu obserwacji, na podstawie której uzyskano powyższe dane dotyczące skuteczności, wyniosła 59 miesięcy dla OS i 57 miesięcy dla DFS. Odsetek pacjentów wyłączonych z badania z powodu występowania zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie, która otrzymywała schemat XELOX (21%) w porównaniu do grupy, która otrzymywała monoterapię 5-FU/LV (9%) w populacji ITT.

#### *Leczenie produktem Xeloda w monoterapii rozszianego raka jelita grubego*

Dane pochodzące z dwóch jednakowo zaplanowanych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych III fazy (SO14695; SO14796) potwierdzają celowość stosowania produktu Xeloda jako leczenia pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniach tych 603 pacjentów było randomizowanych do leczenia produktem Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 1-tygodniowa przerwa, które prowadzono w cyklach 3-tygodniowych). 604 pacjentów było randomizowanych do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> pc. leukoworyny dożylnie a następnie bolus 425 mg/m<sup>2</sup> pc. 5-FU, w dniach od 1. do 5., co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych stwierdzony wśród wszystkich randomizowanych chorych (ocena badacza) wyniósł 25,7% (Xeloda) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); <0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 140 dni (Xeloda) w porównaniu do 144 dni (schemat Mayo). Mediana przeżycia wyniosła 392 dni (Xeloda) w porównaniu do 391 dni (schemat Mayo). Obecnie nie są dostępne wyniki badań porównujących skuteczność produktu Xeloda, stosowanego w monoterapii ze skojarzonymi schematami chemioterapii pierwszego rzutu w raku jelita grubego.

#### *Leczenie skojarzone w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami*

Dane z wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy (NO16966) potwierdzają słuszość stosowania produktu Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami. Badanie składało się z dwóch części: wstępnego badania z dwiema grupami, w którym 634 pacjentów randomizowano do dwóch grup otrzymujących różne leczenie: XELOX lub FOLFOX-

4, i następującego po nim badania według schematu 2x2, w którym 1401 pacjentów randomizowano do czterech grup otrzymujących różne leczenie: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bewacyzumab oraz FOLFOX-4 i bewacyzumab. Tabela 6 zestawia schematy leczenia.

Tabela 6: Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC)

	<b>Leczenie</b>	<b>Dawka początkowa</b>	<b>Schemat terapeutyczny</b>
FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + Bewacyzumab	Oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h	Oksaliplatyna dnia 1, co 2 tygodnie
	Leukoworyna	200 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h	Leukoworyna dnia 1 i 2, co 2 tygodnie
	5-Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> iv. bolus, następnie 600 mg/ m <sup>2</sup> iv. 22 h	5-fluorouracyl iv. bolus/wlew, dnia 1 i 2, co 2 tygodnie
	Placebo lub Bewacyzumab	5 mg/kg iv. 30-90 minut	Dzień 1, przed FOLFOX-4, co 2 tygodnie
XELOX lub XELOX+ Bewacyzumab	Oksaliplatyna	130 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h	Oksaliplatyna dnia 1, co 3 tygodnie
	Kapecytabina	1000 mg/m <sup>2</sup> doustnie dwa razy na dobę	Kapecytabina doustnie dwa razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień przerwy w leczeniu)
	Placebo lub Bewacyzumab	7,5 mg/kg iv. 30-90 minut	Dzień 1, przed XELOX, co 3 tygodnie
5-Fluorouracyl: iv. bolus natychmiast po podaniu leukoworyny			

W ogólnym porównaniu wykazano, że efekt leczenia w ramionach zawierających XELOX był nie gorszy od efektu leczenia w ramionach zawierających FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 7). Wyniki wskazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 7). Porównanie XELOX z bewacyzumabem vs. FOLFOX-4 z bewacyzumabem było pierwotnie zaplanowaną analizą badawczą. W tym porównaniu podgrup terapeutycznych, XELOX z bewacyzumabem był podobny do FOLFOX-4 z bewacyzumabem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (współczynnik ryzyka 1,01: 97,5% CI 0,84 - 1,22). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wynosiła 1,5 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnym 1 roku są również przedstawione w Tabeli 7. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników ogólnej analizy PFS i OS: współczynnik ryzyka dla schematu XELOX vs. FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI 1,07 - 1,44. Chociaż analizy czułości wykazują, że różnice w schematach podawania chemioterapii oraz czasach pomiaru parametrów guza mają wpływ na analizę PFS w populacji pacjentów w trakcie leczenia, pełnego wytłumaczenia tego wyniku nie znaleziono.

Tabela 7: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16966

<b>ANALIZA PIERWOTNA</b>			
	<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)</b>	<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)</b>	
<b>Populacja</b>	<b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b>		<b>HR (97.5% CI)</b>
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)

ANALIZA PIERWOTNA			
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)	
DODATKOWY 1 ROK OBSERWACJI			
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (97.5% CI)
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP= populacja zakwalifikowana do badania; \*\*ITT= populacja „intent-to-treat”

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania produktu Xeloda w dawce początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: Xeloda w pierwszym rzucie (1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: Xeloda w pierwszym rzucie (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne trwały 3 tygodnie. W pierwszym rzucie leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosła 5,8 miesiąca (95%CI 5,1 - 6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii produktem Xeloda oraz 7,8 miesiąca (95%CI 7,0 - 8,3 miesiąca; p=0,0002) w przypadku terapii schematem XELIRI.

Dane z analizy przejściowej wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania produktu Xeloda w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 115 pacjentów przydzielono losowo do leczenia produktem Xeloda w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: Xeloda (800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> jako 30 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie); 118 pacjentów przydzielono losowo do leczenia produktem Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: Xeloda (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Przeżycie wolne od progresji choroby 6. miesiącu w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosło 80% (XELIRI plus bewacyzumab) vs. 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (XELOX plus bewacyzumab) vs. 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

#### Leczenie skojarzone w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16967) potwierdzają zasadność stosowania produktu Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatyną w leczeniu drugiego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniu tym 627 pacjentów z rakiem jelita grubego i (lub) odbytnicy z przerzutami, leczonych wcześniej irynotekaniem w skojarzeniu z fluoropirymidynami jako terapią pierwszego rzutu, przydzielono losowo do leczenia schematem XELOX lub FOLFOX-4. Dawkowanie w schematach XELOX i FOLFOX-4 (bez placebo i bewacyzumabu) przedstawiono w Tabeli 6. Wykazano, że XELOX nie jest gorszy od FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, w populacji zgodnej z protokołem badania oraz ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 8). Wyniki pokazują, że XELOX jest

równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 8). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wynosiła 2,1 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnych 6 miesiącach są również przedstawione w Tabeli 8.

Tabela 8: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16967

ANALIZA PIERWOTNA			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (95% CI)
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
DODATKOWE 6 MIESIĘCY OBSERWACJI			
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (95% CI)
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP= populacja spełniająca kryteria protokołu badania; \*\*ITT= populacja „intent-to-treat”

#### Zaawansowany rak żołądka:

Dane pochodzące z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania produktu Xeloda w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów włączono do leczenia skojarzonego produktem Xeloda (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i cisplatyną (80 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów zrandomizowano do leczenia 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> pc. dziennie, we wlewie ciągłym w dniach od 1. do 5., co 3 tygodnie) i cisplatyną (80 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Produkt Xeloda w skojarzeniu z cisplatyną okazał się nie gorszy od terapii 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne 0,81; 95% CI 0,63 – 1,04). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 5,6 mies. (Xeloda + cisplatyna) vs. 5,0 mies. (5-FU + cisplatyna). Współczynnik ryzyka (hazard ratio) czasu przeżycia (czas przeżycia całkowitego) był zbliżony do współczynnika ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji (HR 0,85; 95% CI 0,64 – 1,13). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 mies. (Xeloda + cisplatyna) vs. 9,3 mies. (5-FU + cisplatyna).

Dane pochodzące z randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania III fazy, porównującego kapecytabinę z 5-FU oraz oxaliplatynę z cisplatyną w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania produktu Xeloda w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (REAL-2). W badaniu tym 1002 pacjentów zostało zrandomizowanych według schematu 2x2 do jednego z następujących 4 ramion:

- ECF: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i Xeloda (625 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

- EOF: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatylna (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> codziennie w ciągłym wlewie przez dostęp centralny).
- EOX: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatylna (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i Xeloda (625 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza dotycząca skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania (per protocol population) wykazała, że biorąc pod uwagę parametr przeżycia całkowitego, kapecytabina nie jest gorsza od 5-FU (hazard ratio 0,86: 95% CI: 0,8 - 0,99) oraz że oksaliplatylna nie jest gorsza od cisplatylny (hazard ratio 0,92: 95% CI: 0,80 - 1,1) w badanych schematach. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,9 mies. w przypadku schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 mies. w przypadku schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 mies. w przypadku schematów zawierających cisplatinę oraz 10,4 mies. w przypadku schematów zawierających oksaliplatinę.

Xeloda była również stosowana w kombinacji z oksaliplatiną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Badania z zastosowaniem produktu Xeloda w monoterapii wykazały jego aktywność w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

#### Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy i zaawansowany rak żołądka: metaanaliza

Metaanaliza 6 badań klinicznych (badania SO1469, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) potwierdza zasadność zastępowania 5-FU w monoterapii i leczeniu skojarzonym raka żołądkowo-jelitowego przez produkt Xeloda. Analiza zbiorcza obejmowała informacje o 3097 pacjentach leczonych schematami zawierającymi produkt Xeloda oraz 3074 pacjentach leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 703 dni (95% CI: 671; 745) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi produkt Xeloda oraz 683 dni (95% CI: 646; 715) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Współczynnik ryzyka (hazard ratio) dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489) potwierdzając, że schematy zawierające produkt Xeloda są skuteczniejsze niż schematy zawierające 5-FU.

#### Rak piersi:

##### *Leczenie skojarzone produktem Xeloda i docetaksel w miejscowo zaawansowanym lub rozsianym raku piersi*

Dane z jednego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania produktu Xeloda w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, w tym z zastosowaniem antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentek włączono do leczenia skojarzonego produktem Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 1-godzinny wlew co 3 tygodnie). 256 pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci 1 godzinnego wlewu raz na 3 tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie Xeloda+docetaksel (p=0,0126). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (Xeloda + docetaksel) w porównaniu do 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych w całej randomizowanej populacji (ocena badaczy) wyniósł 41,6% (Xeloda + docetaksel) w porównaniu do 29,7% (docetaksel w monoterapii); p=0,0058. Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie Xeloda + docetaksel (p<0,0001). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 186 dni (Xeloda + docetaksel) w porównaniu do 128 dni (docetaksel w monoterapii).

##### *Leczenie produktem Xeloda w monoterapii po niepowodzeniu stosowania taksanów, po chemioterapii zawierającej antracykliny i u osób, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane*

Dane pochodzące z dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych II fazy uzasadniają stosowanie produktu Xeloda w monoterapii u pacjentek po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami leczenia zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego

stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie leczono 236 pacjentek z zastosowaniem produktu Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> pc., dwa razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 1 tydzień przerwy). Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (ocena badacza) wyniósł 20% (pierwsze badanie kliniczne) i 25% (drugie badanie kliniczne). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła odpowiednio 93 i 98 dni. Mediana przeżyć wyniosła odpowiednio 384 i 373 dni.

#### Wszystkie wskazania:

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że pacjenci, którzy doświadczyli zespołu ręka-stopa (HFS), mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego niż pacjenci, u których ten zespół nie wystąpił: mediana czasu przeżycia całkowitego 1100 dni (95% CI 1007; 1200) vs 691 dni (95% CI 638; 754) przy współczynniku HR wynoszącym 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka kapecytabiny była badana w zakresie dawek 502-3514 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Stężenia kapecytabiny, 5'-deoksy-5-fluorocytydyny (5'-DFCR) i 5'-deoksy-5-fluorourydyny (5'-DFUR) oznaczane w dniach 1. i 14. były podobne. Wartości AUC dla 5-FU były o 30%-35% większe w 14. dniu. Z powodu nieliniowej zależności farmakokinetycznej dla czynnego metabolitu, redukcja dawki kapecytabiny zmniejsza ekspozycję na 5-FU bardziej, niż wynikałoby to z proporcji dawki.

*Wchłanianie:* kapecytabina, po podaniu doustnym, wchłania się szybko i w dużym stopniu, następnie jest przekształcana w metabolity 5'-DFCR i 5'-DFUR. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów: 5'-DFUR i 5-FU. W 14. dniu podawania po posiłku w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. najwyższe stężenia w surowicy (C<sub>max</sub> w µg/ml) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiły odpowiednio: 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 i 5,46. Czas osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu (T<sub>max</sub> w godzinach) wynosił odpowiednio: 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 i 3,34. Wartości AUC<sub>0-∞</sub> w µg•h/ml wynosiły: 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 i 36,3.

*Wiązanie z białkami:* badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza wykazały, że kapecytabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU wiążą się z białkiem, głównie albuminą, odpowiednio w 54%, 10%, 62% i 10%.

*Metabolizm:* kapecytabina jest początkowo metabolizowana w wątrobie przez esterazę karboksylową do 5'-DFCR, która następnie ulega przemianie w 5'-DFUR pod wpływem dezaminazy cytydyny, występującej głównie w wątrobie i w tkankach nowotworowych. Dalsza aktywacja katalityczna 5'-DFUR następuje pod wpływem fosforylasy tymidynowej (ThyPase). Enzymy biorące udział w aktywacji katalitycznej obecne są w tkankach guza, jak również w tkankach zdrowych, aczkolwiek zwykle w niższym stężeniu. Ta sekwencyjna, enzymatyczna biotransformacja kapecytabiny do 5-FU prowadzi do wyższego stężenia leku w tkankach guza. W przypadku guzów jelita grubego i odbytnicy powstawanie 5-FU w większości ma miejsce w komórkach zrębu guza. Stosunek tkankowego stężenia 5-FU w obrębie guzów jelita grubego i odbytnicy w porównaniu do otaczających tkanek po doustnym podaniu leku wynosił 3,2 (w zakresie od 0,9 do 8,0). Stosunek stężenia 5-FU w guzie do stężenia w surowicy wynosił 21,4 (w zakresie od 3,9 do 59,9; n=8), podczas gdy stosunek stężenia w tkankach zdrowych do stężenia w surowicy wynosił 8,9 (w zakresie 3,0 do 25,8; n=8). Aktywność fosforylasy tymidynowej okazała się być 4-krotnie wyższa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego i odbytnicy w stosunku do otaczających tkanek prawidłowych. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazują na komórki zrębu guza, jako główną lokalizację fosforylasy tymidynowej.

5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę pirymidynową (DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH<sub>2</sub>). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień piramidynowy co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem.

Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

*Wydalanie:* Okres połowicznego wydalania ( $t_{1/2}$  w godzinach) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosi odpowiednio: 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 i 3,23. Kapecytabina i jej metabolity wydalone są głównie w moczu; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalenie ze stolcem jest minimalne (2,6%). Głównym metabolitem wydalonym w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki leku wydalone jest w moczu w postaci niezmienionej.

*Leczenie skojarzone:* Badania I fazy oceniające wpływ produktu Xeloda na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu i *vice versa* wykazały brak wpływu produktu Xeloda na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu ( $C_{max}$  i AUC) i brak wpływu docetakselu lub paklitakselu na farmakokinetykę 5'-DFUR.

*Farmakokinetyka w szczególnych populacjach:* Przeprowadzono populacyjne badania farmakokinetyczne 505 pacjentów leczonych produktem Xeloda z powodu raka jelita grubego i odbytnicy w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów klinicznych jak: płeć, obecność przerzutów w wątrobie lub ich brak w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg. skali Karnowsky; oraz stężenia: bilirubiny, albumin i aktywności AspAT i AlAT.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów:* Zgodnie z wynikami badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością tego narządu. Brak jest danych farmakokinetycznych na temat chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

*Pacjenci z niewydolnością nerek:* W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek, nie stwierdzono wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny ma wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (35% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej) i na FBAL (114% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

*Pacjenci w wieku podeszłym:* W oparciu o wyniki populacyjnych badań farmakokinetycznych obejmujących pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27. do 86. roku życia) oraz z uwzględnieniem 234 (46%) chorych w wieku co najmniej 65 lat, nie stwierdzono wpływu wieku chorych na farmakokinetykę 5'-DFUR i 5-FU. Zaobserwowano wzrost AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% wzrost wieku chorego powodował 15% wzrost AUC dla FBAL). Wzrost ten jest prawdopodobnie spowodowany zmianami czynności nerek.

*Czynniki etniczne:* Po podaniu doustnym kapecytabiny w dawce 825 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni, chorzy Japończycy (n=18) mieli około 36% mniejsze  $C_{max}$  i 24% mniejsze AUC dla kapecytabiny niż chorzy rasy kaukaskiej (n=22). Pacjenci japońscy mieli również około 25% mniejsze  $C_{max}$  i 34% mniejsze AUC dla FBAL niż chorzy rasy kaukaskiej. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane. Nie stwierdzono znaczących różnic w przypadku ekspozycji na inne metabolity (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych codzienne doustne podawanie kapecytabiny małpom cynomolgus i myszom powodowało objawy toksyczne ze strony układu pokarmowego, limfatycznego i krwiotwórczego, typowe dla fluoropirymidyn. Objawy te były odwracalne. Po podaniu kapecytabiny obserwowano objawy toksyczności ze strony skóry, charakteryzujące się zmianami zwyrodnieniowymi i zanikowymi. Nie stwierdzano toksyczności ze strony wątroby i OUN.

Toksyczność wobec układu sercowo-naczyniowego (np. wydłużenie odcinka PR i QT) obserwowano u małp *Cynomolgus* po podaniu dożylnym (100 mg/kg mc.), ale nie po wielokrotnym podawaniu doustnym (1379 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę).

W dwuletnich badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego kapecytabiny.

Podczas standardowych badań nad wpływem leku na płodność, u samic myszy otrzymujących kapecytabinę, obserwowano zaburzenie płodności; efekt ten ustępował jednak po okresie przerwy w stosowaniu leku. Dodatkowo, podczas badań 13-tygodniowych stwierdzono atrofię i zmiany zanikowe organów płciowych u samców myszy; które jednak ustępowały po okresie przerwy w stosowaniu leku.

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności u myszy stwierdzano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania resorpcji płodów i działania teratogennego. W przypadku podawania wysokich dawek u małp występowały poronienia i śmierć płodów, ale nie obserwowano działania teratogennego.

Nie stwierdzono mutagennego działania kapecytabiny w badaniach *in vitro* wobec bakterii (test Ames) lub komórek ssaków (test mutacji genu chomika chińskiego V79/HPRT). Jednak, podobnie do innych analogów nukleozydowych (np. 5-FU), kapecytabina była klastogenna (powodowała przerwanie chromosomów) w badaniach na ludzkich limfocytach (*in vitro*): obserwowano także dodatni trend w wynikach testu mikrojądrowego na szpiku kostnym myszy (*in vivo*).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

laktoza bezwodna,  
sodu kroskarmeloza,  
hypromeloza,  
celuloza mikrokrystaliczna,  
magnezu stearynian.

*Otoczka tabletki:*

hypromeloza,  
tytanu dwutlenek (E171),  
tlenek żelaza czerwony i żółty (E172),  
talk.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Rodzaj: blistry z tworzywa: PVC/PVDC

Zawartość 60 tabletek powlekanych (6 blistrów po 10 tabletek)

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
United Kingdom

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/163/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2001  
Data przedłużenia pozwolenia: 2 lutego 2006

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeloda 500 mg tabletki powlekane.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

500 mg kapecytabiny

Substancja pomocnicza: 52 mg bezwodnej laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane

Brzoskwiniowe tabletki powlekane, podwójnie wypukłe, wydłużone z oznaczeniem „500” na jednej stronie i „Xeloda” na drugiej.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Duke'a) (patrz punkt 5.1).

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami (patrz punkt 5.1).

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny (patrz punkt 5.1).

Produkt Xeloda w skojarzeniu z docetakselem (patrz punkt 5.1) wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny.

Produkt Xeloda jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Xeloda powinien być przepisywany tylko przez wykwalifikowanych lekarzy doświadczonych w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Tabletki produktu Xeloda powinny być połykane i popijane wodą w ciągu 30 minut po posiłku. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia postępu choroby lub wystąpienia objawów znacznej nietolerancji leku. Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki produktu Xeloda w zależności od powierzchni ciała dla dawek początkowych 1250 mg/m<sup>2</sup> oraz 1000 mg/m<sup>2</sup> zamieszczono odpowiednio w tabelach 1 i 2.

Zalecane dawkowanie (patrz punkt 5.1):

#### Monoterapia

#### Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy oraz rak piersi

W monoterapii zalecana dawka początkowa produktu Xeloda w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo

zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej 2500 mg/m<sup>2</sup> pc.) przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy.

### Leczenie skojarzone

#### Rak okrężnicy oraz rak żołądka

W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej produktu Xeloda powinna być zmniejszona do 800-1000 mg/m<sup>2</sup> pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy (patrz punkt 5.1). Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego czynników biologicznych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej produktu Xeloda. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie produktem Xeloda i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują produkt Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatiną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatin, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy

#### Rak piersi

W przypadku kojarzenia z docetaksem, zalecana dawka początkowa produktu Xeloda wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie produktem Xeloda i docetaksem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

### Obliczenia dawki produktu Xeloda

Tabela 1: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej produktu Xeloda 1250 mg/m<sup>2</sup> pc.

	Dawka 1250 mg/m <sup>2</sup> (dwa razy na dobę)				
	Pełna dawka 1250 mg/m <sup>2</sup>	Liczba tabletek à 150 mg i (lub) 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Dawka zmniejszona (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (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

Tabela 2: Wyliczone standardowe i zmniejszone dawki w zależności od powierzchni ciała dla dawki początkowej produktu Xeloda 1000 mg/m<sup>2</sup> pc.

Dawka 1000 mg/m <sup>2</sup> (dwa razy na dobę)					
	Pełna dawka  1000 mg/m <sup>2</sup>	Liczba tabletek à 150 mg i/lub 500 mg na jedno podanie (każde podanie powinno mieć miejsce rano i wieczorem)		Dawka zmniejszona (75%)  750 mg/m <sup>2</sup>	Dawka zmniejszona (50%)  500 mg/m <sup>2</sup>
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Dawka na jedno podanie (mg)	150 mg	500 mg	Dawka na jedno podanie (mg)	Dawka na jedno podanie (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Dostosowanie dawkowania w trakcie leczenia:

#### Zalecenia ogólne

Działania toksyczne produktu Xeloda mogą być zmniejszone poprzez leczenie objawowe i (lub) dostosowanie dawkowania (przerwa w leczeniu lub zmniejszenie dawki). Dawka raz obniżona nie powinna być zwiększana w przebiegu dalszego leczenia. W przypadku działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, mają małe prawdopodobieństwo stania się poważnymi lub zagrażającymi życiu, np. wyłysienie, zaburzenia smaku, zmiany w obrębie paznokci, leczenie może być kontynuowane na tym samym poziomie dawki bez jej zmniejszania, czy też opóźniania podania leku. Pacjentów otrzymujących produkt Xeloda należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w razie pojawienia się umiarkowanej lub ciężkiej toksyczności. Dawek produktu Xeloda, pominiętych z powodu objawów toksycznych, nie uzupełnia się w późniejszym czasie. Poniższa tabela przedstawia zalecane zmiany dawkowania z powodu toksyczności:

Tabela 3: Schemat zmniejszania dawek produktu Xeloda (w cyklu 3-tygodniowym lub terapii ciągłej)

Stopień toksyczności*	Zmiany dawki w okresie podawania leku	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/ podania (% dawki początkowej)
• <i>Stopień 1</i>	Dawkowanie bez zmian	Dawkowanie bez zmian
• <i>Stopień 2</i>		
1-sze wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	100%
2-gie wystąpienie objawu		75%
3-cie wystąpienie objawu		50%
4-te wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	nie dotyczy
• <i>Stopień 3</i>		
1-sze wystąpienie objawu	Przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	75%
2-gie wystąpienie objawu		50%
3-cie wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	nie dotyczy

Stopień toksyczności*	Zmiany dawki w okresie podawania leku	Modyfikacja dawki podczas następnego cyklu/podania (% dawki początkowej)
• <i>Stopień 4</i>		
1-sze wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe <i>lub</i> jeśli lekarz uzna kontynuację leczenia za będącą w najlepszym interesie chorego należy przerwać leczenie do jego ustąpienia do stopnia 0-1	50%
2-gie wystąpienie objawu	Odstawić lek na stałe	nie dotyczy

\* Zgodnie z Kryteriami Powszechnego Stopniowania Toksyczności (wersja 1) wg National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) lub Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wg Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, wersja 3.0. Dla zespołu dłoniowo-podeszwowego oraz hiperbilirubinemii, patrz punkt 4.4.

*Hematologia:* Pacjenci z wyjściową liczbą neutrofilii  $<1,5 \times 10^9/l$  i (lub) liczbą trombocytów  $<100 \times 10^9/l$  nie powinni być leczeni produktem Xeloda. Jeśli rutynowe badanie laboratoryjne dokonane w czasie trwania cyklu leczenia wykaże zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej  $1,0 \times 10^9/l$  lub zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej  $75 \times 10^9/l$  leczenie produktem Xeloda powinno zostać przerwane.

#### Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Xeloda w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi lekami:

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Xeloda w cyklu 3-tygodniowym w połączeniu z innymi lekami powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla produktu Xeloda oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego leków stosowanych w kombinacji.

Jeżeli na początku cyklu terapeutycznego wskazane jest czasowe przerwanie podania produktu Xeloda lub leków stosowanych w kombinacji, należy przerwać podawanie wszystkich leków do momentu, kiedy zostaną spełnione kryteria ponownego ich włączenia.

W przypadku wystąpienia w trakcie cyklu terapeutycznego toksyczności, które w opinii lekarza prowadzącego leczenie, nie są spowodowane stosowaniem produktu Xeloda (np. neurotoksyczność, ototoksyczność), leczenie produktem Xeloda powinno być kontynuowane, a dawka leku stosowanego w kombinacji powinna zostać zmieniona, zgodnie ze stosowną dokumentacją leku.

Jeżeli należy na stałe odstawić lek(-i) stosowany(-e) w kombinacji, podawanie produktu Xeloda można wznowić jeśli są spełnione kryteria rozpoczęcia takiego leczenia.

To zalecenie dotyczy wszystkich wskazań i każdej populacji chorych.

#### Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Xeloda w terapii ciągłej w połączeniu z innymi lekami:

Zmiany dawkowania z powodu toksyczności w przypadku stosowania produktu Xeloda w terapii ciągłej w połączeniu z innymi lekami powinny być dokonywane zgodnie ze wskazówkami zawartymi w tabeli 3 dla produktu Xeloda oraz zgodnie ze stosownymi zapisami charakterystyki produktu leczniczego leku/leków stosowanego w kombinacji.

#### Dostosowanie dawkowania w szczególnych grupach chorych

Zaburzenia czynności wątroby: brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby nie pozwala na podanie zaleceń modyfikacji

dawek. Brak również informacji na temat stosowania leku w przypadku uszkodzenia wątroby w marskości lub zapalenia wątroby.

**Zaburzenia czynności nerek:** Produkt Xeloda jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min [Cockcroft i Gault] w momencie planowania leczenia). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min w momencie planowania leczenia) jest zwiększona w porównaniu z całością populacji. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania leczenia, wskazane jest obniżenie dawki leku do 75% dawki początkowej 1250 mg/m<sup>2</sup>. U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek w momencie planowania, nie ma potrzeby obniżania dawki leku dla dawki początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup>. U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 51-80 ml/min w momencie planowania leczenia) nie jest wymagana modyfikacja dawkowania leku. Zaleca się uważne monitorowanie i natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli u chorego wystąpią objawy niepożądane stopnia 2., 3. lub 4. z odpowiednią modyfikacją dawki leku zgodnie z przedstawioną powyżej Tabelą 3. Jeśli obliczony klirens kreatyniny zmniejszy się podczas leczenia poniżej 30 ml/min, należy przerwać stosowanie produktu Xeloda. Modyfikacje dawek w przypadku zaburzeń czynności nerek dotyczą zarówno leczenia w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym (patrz również „Pacjenci w wieku podeszłym” poniżej).

Nie ma doświadczenia w stosowaniu leku u dzieci (poniżej 18. roku życia).

#### Pacjenci w wieku podeszłym:

W przypadku monoterapii produktem Xeloda nie ma potrzeby obniżania dawki początkowej leku u pacjentów w wieku podeszłym. Stwierdzono jednak częstsze występowanie działań niepożądanych związanych z lekiem o nasileniu 3. lub 4. stopnia u pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat, niż u pacjentów młodszych.

Gdy produkt Xeloda był stosowany w skojarzeniu z innymi lekami, u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) częściej występowały niepożądane reakcje na lek stopnia 3. i 4., w tym reakcje powodujące konieczność przerwania leczenia, w porównaniu do pacjentów młodszych. Zaleca się staranne kontrolowanie przebiegu leczenia pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat.

- *W leczeniu skojarzonym z docetakselem:* u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, stwierdzono częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych oraz objawów 3. i 4. stopnia (patrz punkt 5.1). W przypadku pacjentów w wieku powyżej 60 lat zalecane jest zmniejszenie początkowej dawki produktu Xeloda do 75% (950 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę). Jeżeli nie obserwuje się działań niepożądanych u pacjentów w wieku powyżej 60 lat po zastosowaniu zmniejszonej dawki początkowej produktu Xeloda w skojarzonym leczeniu z docetakselem, to dawkę produktu Xeloda można ostrożnie zwiększyć do 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę.
- *W leczeniu skojarzonym z irynotekaniem:* u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej produktu Xeloda do 800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami,
- Nadwrażliwość na kapecytabinę, lub którykolwiek ze składników leku lub fluorouracyl.
- Wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD),
- Okres ciąży i laktacji,
- Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia,
- Ciężką niewydolność wątroby,
- Ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min),
- Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną (patrz punkt 4.5),
- Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów wykorzystywanych w kombinacji z produktem Xeloda, wówczas takiego produktu nie należy stosować.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

*Działania niepożądane ograniczające wielkość dawki* obejmują biegunkę, bóle brzucha, nudności, zapalenie jamy ustnej i zespół dłoniowo-podeszwowy (skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa). Większość działań niepożądanych jest odwracalna i nie jest wymagane stałe odstawienie leku, aczkolwiek podawanie kolejnych dawek może być wstrzymane lub dawki mogą być obniżone.

*Biegunka.* Pacjentów z ciężką biegunką należy dokładnie obserwować, a w przypadku odwodnienia, uzupełniać płyny i elektrolity. Może być stosowane standardowe leczenie przeciwbiegunkowe (np. loperamid). Biegunka 2. stopnia (wg NCIC CTC) oznacza 4 do 6 wypróżnień /dobę lub wypróżnienia w nocy, 3. stopnia oznacza 7-9 wypróżnień na dobę lub nietrzymanie stolca i zaburzenie wchłaniania. Biegunka 4. stopnia oznacza 10 lub więcej wypróżnień na dobę lub biegunkę krwawą, lub konieczność żywienia pozajelitowego. W razie konieczności należy zastosować zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

*Odwodnienie:* Należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia albo je korygować, jeśli wystąpi. U pacjentów z jadłowstrętem, astenią, nudnościami, wymiotami lub biegunką odwodnienie może wystąpić w szybkim tempie. W przypadku wystąpienia odwodnienia 2 stopnia (lub wyższego), podawanie produktu Xeloda powinno zostać natychmiast przerwane, a nawodnienie skorygowane. Nie należy wznowiać leczenia produktem Xeloda, dopóki nawodnienie pacjenta nie będzie wystarczające, a czynnik, który wywołał odwodnienie, nie będzie skorygowany lub kontrolowany w sposób wystarczający. Zastosowana modyfikacja dawki powinna odpowiadać zdarzeniu niepożądanemu będącemu przyczyną odwodnienia (patrz punkt 4.2).

*Zespół dłoniowo-podeszwowy* (określany także jako skórna reakcja rąk i stóp, erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, lub wywołany chemioterapią rumień kończynowy). Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 1. jest definiowany jako: drętwienie, zaburzenia czucia/przeczulica, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort niezaburzający normalnej aktywności pacjenta.

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 2. to bolesny rumień i obrzęk rąk i (lub) stóp i (lub) dyskomfort zaburzający codzienną aktywność pacjenta.

Zespół dłoniowo-podeszwowy stopnia 3. to wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze i duży ból rąk i (lub) stóp i (lub) ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę lub wykonywanie codziennych życiowych czynności. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego stopnia 2. lub 3. podawanie produktu Xeloda powinno zostać przerwane do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1. Po wystąpieniu zespołu dłoniowo-podeszwowego w stopniu 3, następne dawki leku powinny być obniżone. W przypadku leczenia produktem Xeloda w skojarzeniu z cisplatyną nie zaleca się stosowania witaminy B6 (pirydoksyna) w celu leczenia objawowego lub wtórnej profilaktyki zespołu dłoniowo-podeszwowego, ze względu na doniesienia sugerujące, że taka terapia może zmniejszyć skuteczność cisplatyny.

*Kardiotoksyczność.* Kardiotoksyczność związana jest z leczeniem fluoropirymidynami i obejmuje takie jednostki kliniczne jak: zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu serca, wstrząs kardiogeny, nagły zgon i zmiany w zapisie EKG (w tym bardzo rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT). Wymienione działania niepożądane mogą wystąpić częściej u pacjentów z chorobą wieńcową w wywiadzie. Arytmie (w tym migotanie komór, częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia), dławica piersiowa, zawał serca, niewydolność mięśnia sercowego i kardiomiopatia były obserwowane u pacjentów leczonych produktem Xeloda. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z wywiadem obciążonym ciężką chorobą serca, arytmia, chorobą wieńcową (patrz punkt 4.8).

*Hipo- lub hiperkalcemia.* Hipo- lub hiperkalcemię opisywano u pacjentów leczonych produktem Xeloda. Należy zachować ostrożność u pacjentów z uprzednio stwierdzoną hipo- lub hiperkalcemią (patrz punkt 4.8).

*Choroby ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego.* Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: w przypadku występowania przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub neuropatii (patrz punkt 4.8).

*Cukrzyca lub zaburzenia elektrolitowe.* Należy zachować ostrożność u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami elektrolitowymi, gdyż mogą one ulec nasileniu w czasie leczenia produktem Xeloda.

*Leczenie lekami przeciwzakrzepowymi pochodnymi kumaryny.* W badaniu klinicznym interakcji lekowych z warfaryną, podawaną w pojedynczej dawce, stwierdzono znamienne zwiększenie średniego AUC (+57%) dla S-warfaryny. Wyniki te sugerują interakcję, najprawdopodobniej w wyniku zahamowania systemu izoenzymów 2C9 cytochromu P-450 przez kapecytabinę. Pacjenci otrzymujący jednocześnie leczenie produktem Xeloda i doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny powinni mieć ściśle monitorowane parametry krzepnięcia (INR lub czas protrombinowy) i odpowiednio zmodyfikowaną dawkę leku przeciwzakrzepowego (patrz 4.5).

*Zaburzenia czynności wątroby.* Wobec braku danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku u pacjentów z niewydolnością wątroby, leczenie produktem Xeloda chorych z łagodną do średnio nasiloną niewydolnością wątroby wymaga dokładnego monitorowania, bez względu na obecność lub nie, przerzutów w wątrobie. Leczenie produktem Xeloda należy przerwać, jeśli związane z nim zwiększenie stężenia bilirubiny wyniesie więcej niż 3 razy GGN lub zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT) wyniesie więcej niż 2,5 razy GGN. Leczenie produktem Xeloda w monoterapii można wznowić, gdy stężenie bilirubiny zmniejszy się  $\leq 3$  x GGN lub, gdy aktywność aminotransferaz wątrobowych zmniejszy się  $\leq 2,5$  x GGN.

*Zaburzenia czynności nerek.* Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) występują częściej w porównaniu do populacji ogólnej (patrz punkt 4.2 i punkt 4.3).

Jako, że produkt leczniczy zawiera bezwodną laktozę jako substancję pomocniczą, lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktozy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji z innymi lekami było przeprowadzane tylko z udziałem dorosłych.

##### Interakcje z innymi lekami:

*Leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny:* Opisano zaburzenia krzepnięcia i (lub) krwawienia u pacjentów leczonych produktem Xeloda jednocześnie przyjmujących leki i przeciwzakrzepowe i pochodne kumaryny takie jak warfaryna i fenoprokumon. Występowały one w okresie od kilku dni do kilku miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Xeloda, jak również w kilku przypadkach w okresie jednego miesiąca po zakończeniu podawania produktu Xeloda. W badaniu klinicznym interakcji farmakokinetycznych, po podaniu pojedynczej dawki 20 mg warfaryny, leczenie produktem Xeloda zwiększało AUC dla S-warfaryny o 57% z 91% zwiększeniem wartości INR. Ponieważ metabolizm R-warfaryny nie ulegał zmianie, wyniki te wskazują, że kapecytabina zmniejsza aktywność izoenzymu 2C9, ale nie ma wpływu na izoenzym 1A2 i 3A4. Pacjenci leczeni produktem Xeloda przyjmujący jednocześnie leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, powinni mieć regularnie kontrolowane parametry krzepnięcia (PT lub INR) i odpowiednio zmodyfikowane dawki leków przeciwzakrzepowych.

*Fenytoina:* W pojedynczych przypadkach stwierdzono podwyższony poziom fenytoiny w surowicy powodujący objawy zatrucia fenytoiną u chorych leczonych jednocześnie produktem Xeloda i fenytoiną. U pacjentów leczonych jednocześnie fenytoiną i produktem Xeloda wymagane jest regularne monitorowanie stężenia fenytoiny w surowicy.

*Kwas foliowy:* Wyniki badania, nad jednoczesnym podawaniem produktu Xeloda i kwasu foliowego wykazały, że kwas foliowy nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu Xeloda i jego metabolitów. Jednakże kwas foliowy ma wpływ na farmakodynamikę produktu Xeloda i może nasilać jego toksyczność: maksymalna dawka tolerowana (MTD) produktu Xeloda podawanego w monoterapii sposobem „z przerwami” wynosi 3000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, podczas gdy tylko 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, gdy jest ona podawana jednocześnie z kwasem foliowym (30 mg doustnie dwa razy na dobę).

*Sorywudyna i pochodne:* opisano istotną klinicznie interakcję między sorywudyną i 5-FU wynikającą z hamowania dehydrogenazy pirymidynowej przez sorywudynę. Interakcja ta prowadząca do zwiększonej toksyczności fluoropirymidyn, może spowodować zgon. Dlatego też produktu Xeloda nie wolno stosować jednocześnie z sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna (patrz punkt 4.3). Należy zachować odstęp co najmniej 4 tygodni pomiędzy zakończeniem leczenia sorywudyną lub jej pochodnymi, takimi jak brywudyna, a rozpoczęciem leczenia produktem Xeloda.

*Leki zobojętniające:* badano wpływ leków zobojętniających kwas solny zawierających wodorotlenek glinu i wodorotlenek magnezu na farmakokinetykę kapecytabiny. Stwierdzono niewielki wzrost stężenia w osoczu kapecytabiny i jednego jej metabolitu (5'-DFCR); jednak nie stwierdzono wpływu na 3 główne metabolity (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

*Allopurinol:* obserwowano interakcje między allopurinolem i 5-FU; z możliwym zmniejszeniem skuteczności 5-FU. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania allopurinolu z produktem Xeloda.

*Interakcja z cytochromem P-450:* na temat informacji o potencjalnych interakcjach z izoenzymami 1A2, 2C9 i 3A4, patrz interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi z grupy kumaryny.

*Interferon alfa:* maksymalna tolerowana dawka (MTD) produktu Xeloda podawanego jednocześnie z interferonem alfa-2a (3 mln. j.m./m<sup>2</sup> pc. na dobę) wynosiła 2000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, w porównaniu do 3000 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, gdy produkt Xeloda stosowany był w monoterapii.

*Radioterapia:* maksymalna tolerowana dawka (MTD) produktu Xeloda w monoterapii podawanego według schematu przerywanego wynosi 3000 mg/m<sup>2</sup> na dobę, natomiast w skojarzeniu z radioterapią raka odbytnicy wynosi ona 2000 mg/m<sup>2</sup> na dobę, gdy lek stosuje się sposób ciągły lub codziennie od poniedziałku do piątku w trakcie sześciotygodniowego kursu radioterapii.

*Oksaliplatyna:* nie występowały żadne klinicznie istotne różnice w ekspozycji na kapecytabinę lub jej metabolity, wolną platynę lub całkowitą platynę, podczas podawania kapecytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem.

*Bewacyzumab:* nie obserwowano klinicznie istotnego działania bewacyzumabu na parametry farmakokinetyczne kapecytabiny lub jej metabolitów w obecności oksaliplatyny.

Interakcje z pokarmem: we wszystkich badaniach klinicznych polecano pacjentom przyjmowanie produktu Xeloda w ciągu 30 minut po posiłku. Ponieważ wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leku zebrano w oparciu o ten sposób podawania zaleca się podawanie produktu Xeloda bezpośrednio po posiłku. Jednoczesne spożywanie posiłku zmniejsza jednakże wchłanianie kapecytabiny (patrz punkt 5.2).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w okresie rozrodczym

Kobietom w okresie rozrodczym należy zalecać zapobieganie ciąży w trakcie leczenia produktem Xeloda. Gdy pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia produktem Xeloda, musi zostać poinformowana o zagrożeniu dla płodu.

## Ciąża

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu Xeloda u kobiet w ciąży; jednakże należy przyjąć, że produkt Xeloda podawany u kobiet w ciąży może powodować uszkodzenie płodu. W badaniach toksyczności reprodukcyjnej prowadzonych na zwierzętach kapecytabina powodowała wady i śmiertelne uszkodzenia zarodka. Skutki te przypisuje się pochodnym fluoropirymidynowym. Produktu Xeloda nie należy stosować w czasie ciąży.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo czy produkt Xeloda przenika do mleka ludzkiego. U karmiących myszy stwierdzono znaczące ilości kapecytabiny i jej metabolitów w mleku. Zaleca się przerwanie karmienia w okresie leczenia produktem Xeloda.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Xeloda ma niewielki do umiarkowanego wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Może powodować zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nudności.

## 4.8 Działania niepożądane

### a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Xeloda jest oparty na danych pochodzących od ponad 3000 pacjentów leczonych produktem Xeloda w monoterapii lub produktem Xeloda w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. Profile bezpieczeństwa produktu Xeloda stosowanego w monoterapii raka piersi z przerzutami, raka jelita grubego z przerzutami oraz w populacjach leczenia uzupełniającego raka jelita grubego są porównywalne. Szczegóły dotyczące dużych badań klinicznych, w tym schematy badań oraz ważniejsze wyniki w zakresie skuteczności, patrz punkt 5.1.

Do najczęściej zgłaszanych i (lub) istotnych klinicznie działań niepożądanych leku (ADR) związanych z leczeniem należały dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zwłaszcza biegunki, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie jamy ustnej), zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa), zmęczenie, osłabienie, jadłowstręt, kardiotoxycyzość, nasilenie zaburzeń nerkowych u osób z wcześniej upośledzoną czynnością nerek oraz zakrzepica/zatorowość.

### b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, jakie badacz uznał za prawdopodobnie lub potencjalnie związane z podawaniem produktu Xeloda, są wymienione w tabeli 4 dla produktu Xeloda podawanego w monoterapii oraz w tabeli 5 dla preparatu Xeloda podawanego w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych przyjęto następujące przedziały: bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10) i niezbyt często (>1/1 000, <1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

### Xeloda w monoterapii:

Tabela 4 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Xeloda w monoterapii na podstawie połączonej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa z trzech dużych badań z udziałem ponad 1900 pacjentów (badania M66001, SO14695 oraz SO14796). Każda reakcja niepożądana na lek została zakwalifikowana do odpowiedniej grupy w zależności od całkowitej częstości występowania w analizie łącznej danych.

Tabela 4: Wykaz działań niepożądanych leku występujących u pacjentów leczonych produktem Xeloda w monoterapii

<b>Układ narządowy</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Niezbyt często</b> <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa nieżyt żołądkowo-jelitowy, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień zęba
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</i>	-	-	tłuszczak
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/ zwiększony czas protrombinowy
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	-	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, zmniejszenie masy ciała	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	bezsenna, depresja	stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	-	bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa
<i>Zaburzenia oka</i>	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka	zmniejszenie ostrości widzenia, podwójne widzenie

<b>Układ narządowy</b>	<b>Bardzo często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Często</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Niezbyt często</b> <i>Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	-	zawroty głowy, bóle uszu
<i>Zaburzenia serca</i>	-	-	niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	-	zakrzepowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punkcikowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	-	duszność, krwawienie z nosa, kaszel, płynotok	zatorowość płucna, odma płucna, krwioplucie, astma, duszność wysiłkowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wymioty nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha	krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce	niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych	żółtaczka

Układ narządowy	Bardzo często <i>Wszystkie stopnie</i>	Często <i>Wszystkie stopnie</i>	Niezbyt często  <i>Ciężkie i (lub) zagrożające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie</i>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej	wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	-	bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów	obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	-	wodonercze, nietrzymanie moczu, krwimocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-	krwawienia z narządów rodnych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	zmęczenie, astenia	gorączka, letarg, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego	obrzęki, dreszcze objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	-	pęcherz, przedawkowanie

Produkt Xeloda w leczeniu skojarzonym:

Tabela 5 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Xeloda w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych w grupie ponad 3000 pacjentów. Działania niepożądane są dodawane do odpowiednich grup częstości występowania (bardzo częste lub częste), zgodnie z najwyższą częstością odnotowaną w którymkolwiek z dużych badań klinicznych, przy czym są one uwzględnione jedynie wówczas, gdy występowały **dotatkowo do** objawów obserwowanych po zastosowaniu produktu Xeloda w monoterapii lub gdy występowały **w grupie wyższej częstości** niż po zastosowaniu produktu Xeloda w monoterapii (patrz tabela 4). Niezbyt częste działania niepożądane zaobserwowane podczas leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu Xeloda są zgodne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu produktu Xeloda w monoterapii albo po monoterapii innymi lekami użytymi w leczeniu skojarzonym (w literaturze i (lub) w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego).

Niektóre z działań niepożądanych odpowiadają reakcjom obserwowanym często po zastosowaniu leku użytego w leczeniu skojarzonym (np. obwodowa neuropatia czuciowa w przypadku docetakselu lub oksaliplatyny, nadciśnienie tętnicze w przypadku bewacyzumabu); nie można jednak wykluczyć ich nasilenia na skutek zastosowania produktu Xeloda.

Tabela 5: Zestawienie powiązanych działań niepożądanych leku, zaobserwowanych u pacjentów leczonych preparatem Xeloda **dodatkowo** w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii produktem Xeloda lub kwalifikujących się do **wyższej grupy pod względem częstości** występowania w porównaniu z monoterapią produktem Xeloda.

<b>Układ/narząd</b>	<b>Bardzo częste</b> <i>Wszystkie stopnie</i>	<b>Częste</b> <i>Wszystkie stopnie</i>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	-	półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, <sup>+</sup> zakażenie, opryszczka wargowa
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	<sup>+</sup> neutropenia, <sup>+</sup> leukopenia, <sup>+</sup> niedokrwistość, <sup>+</sup> gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	depresja szpiku kostnego, <sup>+</sup> gorączka neutropeniczna
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	-	nadwrażliwość
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	zmniejszenie łaknienia	hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	-	zaburzenia snu, niepokój
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	zaburzenia smaku, parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy	neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica
<i>Zaburzenia oka</i>	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	-	szумы uszne, niedosłuch
<i>Zaburzenia serca</i>	-	migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, <sup>+</sup> zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	ból gardła, zaburzenia czucia w obrębie gardła	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia

Układ/narząd	Bardzo częste	Częste
	<i>Wszystkie stopnie</i>	<i>Wszystkie stopnie</i>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	zaparcia, niestrawność	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia połykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-	zaburzenia czynności wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	łyśnienie, zaburzenia dotyczące paznokci	nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn	ból szczęki, skurcze mięśni, szczękocisk, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	krwiomocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku</i>	gorączka, osłabienie, <sup>+</sup> senność, nietolerancja temperatur	zapalenie błony śluzowej, ból kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, <sup>+</sup> gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	-	stłuczenia

<sup>+</sup> Dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3–4. Działania niepożądane są dodawane według najwyższej częstości występowania odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

#### Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Następujące dodatkowe działania niepożądane zostały zidentyfikowane podczas stosowania leku po wprowadzeniu go do obrotu:

- Bardzo rzadko: zwężenie przewodu łzowego
- Bardzo rzadko: niewydolność wątroby oraz cholestatyczne zapalenie wątroby zostały odnotowane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.
- Bardzo rzadko: migotanie komór, wydłużenie odstępu QT , częstoskurcz komorowy typu torsade de pointes i bradykardia,

#### *c. Opis wybranych działań niepożądanych*

*Zespółośdłoniowo-podeszwowy (patrz punkt 4.4):*

W przypadku kapecytabiny podawanej w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie, w badaniach kapecytabiny stosowanej w monoterapii (w tym w badaniach leczenia

uzupełniającego raka okrężnicy, leczenia raka jelita grubego z przerzutami oraz leczenia raka piersi) częstość występowania tego działania niepożądanego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 53% do 60%, natomiast w grupie leczenia raka piersi z przerzutami z zastosowaniem kapecytabiny/docetakselu częstość ta wynosiła 63%. W przypadku dawki kapecytabiny 1000 mg/m<sup>2</sup> podawanej dwa razy na dobę w dniach od 1 do 14 co 3 tygodnie w leczeniu skojarzonym z zastosowaniem kapecytabiny częstość występowania tego działania niepożądanego w każdym stopniu nasilenia wynosiła od 22% do 30%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że HFS (wszystkie stopnie) wystąpił u 2066 (43%) pacjentów po medianie czasu wynoszącej 239 [95% CI 201,288] dni po rozpoczęciu leczenia kapecytabiną. We wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFS: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zmniejszona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1\*kg), zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach, zwiększona długość trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach), płeć żeńska oraz dobry wyjściowy stan ogólny w skali ECOG (0 versus  $\geq 1$ ).

#### *Biegunka (patrz punkt 4.4):*

Produkt Xeloda może wywoływać biegunkę, którą obserwowano u odsetka pacjentów wynoszącego do 50%.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka początkowa kapecytabiny (gram), zwiększona długość trwania leczenia w badaniu (tygodnie), zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach) oraz płeć żeńska. Następujące zmienne były statystycznie istotnie związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia biegunki: zwiększona dawka skumulowana kapecytabiny (0,1\*kg) oraz zwiększona względna intensywność dawki w pierwszych 6 tygodniach.

#### *Kardiotoksyczność (patrz punkt 4.4):*

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych z udziałem 949 pacjentów (2 badania kliniczne fazy III i 5 badań fazy II, dotyczących raka jelita grubego z przerzutami i raka piersi z przerzutami) wykazała następujące działania niepożądane o częstości występowania poniżej 0,1% po zastosowaniu produktu Xeloda w monoterapii: kardiomiopatia, niewydolność serca, nagły zgon i dodatkowe skurcze komorowe.

#### *Encefalopatia:*

Oprócz działań niepożądanych opisanych w tabelach 4 i 5, połączona analiza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego z 7 badań klinicznych wykazała, że stosowanie produktu Xeloda w monoterapii jest także związane z encefalopatią występującą z częstością poniżej 0,1%.

#### *d. Szczególne populacje*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2):*

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa w grupie pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat leczonych produktem Xeloda w monoterapii oraz analiza pacjentów leczonych produktem Xeloda w skojarzeniu z docetakselem wykazała zwiększenie częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. oraz związanych z leczeniem poważnych działań niepożądanych w porównaniu z grupą pacjentów w wieku  $< 60$  lat. U pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat leczonych produktem Xeloda w skojarzeniu z docetakselem odnotowano również więcej przypadków przedterminowego przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych niż w grupie pacjentów w wieku  $< 60$  lat.

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, zwiększony wiek (przy 10-letnich interwałach) jest statystycznie istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFS i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

#### *Płeć*

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną wykazała, że we wszystkich analizowanych badaniach, płeć żeńska jest statystycznie istotnie związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia HFS i biegunki oraz ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia neutropenii.

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2):*

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa u pacjentów z niewydolnością nerek leczonych produktem Xeloda w monoterapii (rak jelita grubego) wykazała wzrost częstości występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych stopnia 3. i 4. w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek [36% u pacjentów bez niewydolności nerek (n=268) w porównaniu z odpowiednio 41% w łagodnej niewydolności nerek (n=257) i 54% w umiarkowanej niewydolności nerek (n=59)] (patrz punkt 5.2). Wśród pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek częściej zachodziła konieczność obniżenia dawki (44%) w porównaniu do 33% i 32% odpowiednio u pacjentów bez niewydolności nerek lub z łagodną niewydolnością nerek, a ponadto w tej grupie obserwowano zwiększony odsetek przedterminowego przerywania leczenia (21% przypadków przerwania w czasie pierwszych dwóch cykli) w porównaniu do 5% i 8%, odpowiednio u chorych bez niewydolności nerek lub z łagodną niewydolnością nerek.

## **4.9 Przedawkowanie**

Objawy ostrego przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie śluzówek, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego, oraz zahamowanie czynności szpiku. Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie polegające na zwalczaniu obserwowanych objawów klinicznych i zapobieganiu rozwojowi powikłań.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyk (antymetabolit), kod ATC: L01BC06

Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych (patrz punkt 5.2). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylazy tymidynowej powodowanej przez docetaksel.

Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU.

## Rak okrężnicy oraz rak jelita grubego i odbytnicy:

### Leczenie uzupełniające produktem Xeloda w monoterapii u chorych na raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III w grupie pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa) zapewniają uzasadnienie dla stosowania produktu Xeloda w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy (badanie XACT, M66001). W badaniu tym 1987 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej produktem Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku, przy czym lek podano w cyklach trzytygodniowych przez 24 tygodnie) lub grupy leczonej 5-FU i leukoworyną (schemat kliniki Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> leukoworyny iv., po czym podawano 5-FU w bolusie 425 mg/m<sup>2</sup> iv., w dniach od 1 do 5, co 28 dni przez 24 tygodnie). Produkt Xeloda okazał się co najmniej równoważny terapii iv. 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia bez choroby w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne: 0,92; 95% CI 0,80-1,06). W całej populacji poddanej randomizacji testy różnicy produktu Xeloda w porównaniu do 5-FU/LV pod względem okresu przeżycia wolnego od choroby i całkowitego czasu przeżycia wykazały, że ryzyko względne wynosi odpowiednio 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; p = 0,068) oraz 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; p = 0,060). Mediana czasu obserwacji w momencie analizy wynosiła 6,9 roku. W zaplanowanej wcześniej analizie wieloczynnikowej Cox wykazano przewagę produktu Xeloda nad 5-FU/LV w bolusie. Następujące czynniki zostały prospektywnie wzięte pod uwagę w analizie statystycznej podczas włączania do tego modelu: wiek, czas od zabiegu operacyjnego do randomizacji, płeć, wyjściowy poziom CEA, wyjściowy stan węzłów chłonnych i kraj. W populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów produkt Xeloda wykazał przewagę nad 5-FU/LV zarówno dla czasu wolnego od progresji choroby (HR: 0,849; 95% CI 0,739 – 0,976 p = 0,0212) jak i całkowitego czasu przeżycia (HR: 0,828; 95% CI 0,705 – 0,971 p = 0,0203).

### Terapia skojarzona w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy

Dane pochodzące z jednego wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III u chorych na raka okrężnicy w stadium III (stadium C według Dukesa) potwierdzają zasadność stosowania produktu Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatyną (XELOX) w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z rakiem okrężnicy (badanie NO16968). W tym badaniu 944 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej 3-tygodniowymi cyklami przez 24 tygodnie produktem Xeloda (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, po czym następował 1 tydzień przerwy bez leku) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie), natomiast 942 pacjentów przydzielono w sposób randomizowany do grupy leczonej bolusem 5-FU i leukoworyną. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - DFS w populacji ITT wykazała, że schemat XELOX był istotnie lepszy niż 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0.0045). 3-letni wskaźnik DFS wynosił 71% dla schematu XELOX w porównaniu do 67% dla 5-FU/LV. Analiza wyników drugorzędowego punktu końcowego – RFS wykazała podobne do powyższych rezultaty z HR =0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0.0024) dla schematu XELOX w porównaniu do 5-FU/LV. W grupie otrzymującej schemat XELOX wykazano trend w kierunku poprawy OS z HR=0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0.1486), co oznacza 13% redukcję ryzyka zgonu. Pięcioletni wskaźnik OS wynosił 78% dla schematu XELOX w porównaniu do 74% dla 5-FU/LV. Mediana czasu obserwacji, na podstawie której uzyskano powyższe dane dotyczące skuteczności, wyniosła 59 miesięcy dla OS i 57 miesięcy dla DFS. Odsetek pacjentów wyłączonych z badania z powodu występowania zdarzeń niepożądanych był wyższy w grupie, która otrzymywała schemat XELOX (21%) w porównaniu do grupy, która otrzymywała monoterapię 5-FU/LV (9%) w populacji ITT.

### Leczenie produktem Xeloda w monoterapii rozsialego raka jelita grubego

Dane pochodzące z dwóch jednakowo zaplanowanych, wieloośrodkowych, randomizowanych badań kontrolowanych III fazy (SO14695; SO14796) potwierdzają celowość stosowania produktu Xeloda jako leczenia pierwszego rzutu raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. W badaniach tych 603 pacjentów było randomizowanych do leczenia produktem Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 1-tygodniowa przerwa, które prowadzono w cyklach 3-tygodniowych). 604 pacjentów było randomizowanych do leczenia 5-FU i leukoworyną (schemat Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> pc. leukoworyny dożylnie a następnie bolus 425 mg/m<sup>2</sup> pc. 5-FU, w dniach od 1. do 5., co 28 dni). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych stwierdzony wśród wszystkich

randomizowanych chorych (ocena badacza) wyniósł 25,7% (Xeloda) w porównaniu do 16,7% (schemat Mayo); <0,0002. Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła 140 dni (Xeloda) w porównaniu do 144 dni (schemat Mayo). Mediana przeżycia wyniosła 392 dni (Xeloda) w porównaniu do 391 dni (schemat Mayo). Obecnie nie są dostępne wyniki badań porównujących skuteczność produktu Xeloda, stosowanego w monoterapii ze skojarzonymi schematami chemioterapii pierwszego rzutu w raku jelita grubego.

Leczenie skojarzone w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego III fazy (NO16966) potwierdzają słuszność stosowania produktu Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatyną lub w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem w leczeniu pierwszego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami. Badanie składało się z dwóch części: wstępnego badania z dwiema grupami, w którym 634 pacjentów randomizowano do dwóch grup otrzymujących różne leczenie: XELOX lub FOLFOX-4, i następującego po nim badania według schematu 2x2, w którym 1401 pacjentów randomizowano do czterech grup otrzymujących różne leczenie: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bewacyzumab oraz FOLFOX-4 i bewacyzumab. Tabela 6 zestawia schematy leczenia.

Tabela 6: Schematy terapeutyczne w badaniu NO16966 (mCRC)

	<b>Leczenie</b>	<b>Dawka początkowa</b>	<b>Schemat terapeutyczny</b>
FOLFOX-4 lub FOLFOX-4 + Bewacyzumab	Oksaliplatyna	85 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h	Oksaliplatyna dnia 1, co 2 tygodnie
	Leukoworyna	200 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h	Leukoworyna dnia 1 i 2, co 2 tygodnie
	5-Fluorouracyl	400 mg/m <sup>2</sup> iv. bolus, następnie 600 mg/ m <sup>2</sup> IV. 22 h	5-fluorouracyl iv. bolus/wlew, dnia 1 i 2, co 2 tygodnie
	Placebo lub Bewacyzumab	5 mg/kg iv. 30-90 minut	Dzień 1, przed FOLFOX-4, co 2 tygodnie
XELOX lub XELOX+ Bewacyzumab	Oksaliplatyna	130 mg/m <sup>2</sup> iv. 2 h	Oksaliplatyna dnia 1, co 3 tygodnie
	Kapecytabina	1000 mg/m <sup>2</sup> doustnie dwa razy na dobę	Kapecytabina doustnie dwa razy na dobę przez 2 tygodnie (następnie 1 tydzień przerwy w leczeniu)
	Placebo lub Bewacyzumab	7,5 mg/kg iv. 30-90 minut	Dzień 1, przed XELOX, co 3 tygodnie
5-Fluorouracyl: iv. bolus natychmiast po podaniu leukoworyny			

W ogólnym porównaniu wykazano, że efekt leczenia w ramionach zawierających XELOX był nie gorszy od efektu leczenia w ramionach zawierających FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby w populacji zakwalifikowanej do badania oraz w populacji ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 7). Wyniki wskazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 7). Porównanie XELOX z bewacyzumabem vs. FOLFOX-4 z bewacyzumabem było pierwotnie zaplanowaną analizą badawczą. W tym porównaniu podgrup terapeutycznych, XELOX z bewacyzumabem był podobny do FOLFOX-4 z bewacyzumabem pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (współczynnik ryzyka 1,01: 97,5% CI 0,84 - 1,22). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wyniosła 1,5 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnym 1 roku są również przedstawione w Tabeli 7. Analiza czasu przeżycia wolnego od progresji dla populacji pacjentów w trakcie leczenia nie potwierdziła jednak wyników ogólnej analizy PFS i OS: współczynnik ryzyka dla schematu XELOX vs. FOLFOX-4 wyniósł 1,24 przy 97,5% CI 1,07 - 1,44. Chociaż analizy czułości wykazują, że różnice w schematach podawania chemioterapii oraz czasach pomiaru parametrów guza mają wpływ na analizę PFS w populacji pacjentów w trakcie leczenia, pełnego wytłumaczenia tego wyniku nie znaleziono.

Tabela 7: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16966

<b>ANALIZA PIERWOTNA</b>			
	<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)</b>	<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)</b>	
<b>Populacja</b>	<b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b>		<b>HR (97.5% CI)</b>
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>DODATKOWY 1 ROK OBSERWACJI</b>			
<b>Populacja</b>	<b>Mediana czasu do zdarzenia (dni)</b>		<b>HR (97.5% CI)</b>
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP= populacja zakwalifikowana do badania; \*\*ITT= populacja „intent-to-treat”

Dane z randomizowanego, kontrolowanego badania III fazy (CAIRO) potwierdzają zasadność stosowania produktu Xeloda w dawce początkowej 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 820 pacjentów zostało losowo przydzielonych do ramienia z zastosowaniem leczenia sekwencyjnego (n=410) lub do ramienia z zastosowaniem leczenia skojarzonego (n=410). Na leczenie sekwencyjne składały się: Xeloda w pierwszym rzucie (1250 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni), irynotekan w drugim rzucie (350 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia) oraz w trzecim rzucie skojarzenie kapecytabiny (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia). Na leczenie skojarzone składały się: Xeloda w pierwszym rzucie (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z irynotekaniem (250 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia) (XELIRI) oraz kapecytabina w drugim rzucie (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez 14 dni) w skojarzeniu z oksaliplatyną (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia). Wszystkie cykle terapeutyczne trwały 3 tygodnie. W pierwszym rzucie leczenia mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosła 5,8 miesiąca (95%CI 5,1 - 6,2 miesiąca) w przypadku monoterapii produktem Xeloda oraz 7,8 miesiąca (95%CI 7,0 - 8,3 miesiąca; p=0,0002) w przypadku terapii schematem XELIRI.

Dane z analizy przejściowej wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania II fazy (AIO KRK0604) potwierdzają zasadność stosowania produktu Xeloda w dawce początkowej 800 mg/m<sup>2</sup> przez 2 tygodnie w cyklach 3-tygodniowych, w skojarzeniu z irynotekaniem i bewacyzumabem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. 115 pacjentów przydzielono losowo do leczenia produktem Xeloda w skojarzeniu z irynotekaniem (XELIRI) i bewacyzumabem: Xeloda (800 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), irynotekan (200 mg/m<sup>2</sup> jako 30 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie); 118 pacjentów przydzielono losowo do leczenia produktem Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatyną i bewacyzumabem: Xeloda (1000 mg/m<sup>2</sup> dwa razy na dobę przez dwa tygodnie a następnie 7-dniowa przerwa), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie) oraz bewacyzumab (7,5 mg/kg jako 30-90 minutowy wlew pierwszego dnia cyklu co 3 tygodnie). Przeżycie wolne od progresji choroby 6. miesiąca w populacji ITT (intent-to-treat) wyniosło 80% (XELIRI plus bewacyzumab) vs. 74% (XELOX plus bewacyzumab). Całkowity współczynnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita i częściowa) wyniósł 45% (XELOX plus bewacyzumab) vs. 47% (XELIRI plus bewacyzumab).

### Leczenie skojarzone w leczeniu drugiego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami

Dane z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy (NO16967) potwierdzają zasadność stosowania produktu Xeloda w skojarzeniu z oksaliplatyną w leczeniu drugiego rzutu raka okrężnicy i raka odbytnicy z przerzutami. W tym badaniu 627 pacjentów z rakiem jelita grubego i(lub) odbytnicy z przerzutami leczonych wcześniej irynotekaniem w skojarzeniu z fluoropirymidyną jako terapią pierwszego rzutu, przydzielono losowo do leczenia schematem XELOX lub FOLFOX-4. Dawkowanie w schematach XELOX i FOLFOX-4 (bez placebo i bewacyzumabu), przedstawiono w Tabeli 6. Wykazano, że XELOX nie jest gorszy niż FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, w populacji zgodnej z protokołem badania oraz ITT (intent-to-treat) (patrz Tabela 8). Wyniki pokazują, że XELOX jest równoważny FOLFOX-4 pod względem czasu przeżycia całkowitego (patrz Tabela 8). Mediana czasu obserwacji w chwili wykonywania analiz wstępnych dla populacji ITT (intent-to-treat) wynosiła 2,1 roku; dane pochodzące z analiz wykonanych w kolejnych 6 miesiącach są również przedstawione w Tabeli 8.

Tabela 8: Kluczowe wyniki dotyczące skuteczności w analizie „non-inferiority” badania NO16967

ANALIZA PIERWOTNA			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	HR (95% CI)
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>DODATKOWE 6 MIESIĘCY OBSERWACJI</b>			
Populacja	Mediana czasu do zdarzenia (dni)		HR (95% CI)
<b>Parametr: Czas wolny od progresji choroby</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parametr: Czas przeżycia całkowitego</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP= populacja spełniającej kryteria protokołu badania; \*\*ITT= populacja „intent-to-treat”

### Zaawansowany rak żołądka:

Dane pochodzące z wielośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania produktu Xeloda w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (ML17032). W badaniu tym 160 pacjentów włączono do leczenia skojarzonego produktem Xeloda (1000 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i cisplatyną (80 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew co 3 tygodnie). Łącznie 156 pacjentów zrandomizowano do leczenia 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> pc. dziennie, we wlewie ciągłym w dniach od 1. do 5., co 3 tygodnie) i cisplatyną (80 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 2-godzinny wlew pierwszego dnia, co 3 tygodnie). Produkt Xeloda w skojarzeniu z cisplatyną okazał się nie gorszy od terapii 5-FU w skojarzeniu z cisplatyną pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji w populacji zgodnej z protokołem (ryzyko względne 0,81; 95% CI 0,63 – 1,04). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosiła 5,6 mies.(Xeloda + cisplatyna) vs. 5,0 mies. (5-FU + cisplatyna). Współczynnik ryzyka (hazard ratio) czasu przeżycia (czas przeżycia całkowitego) był zbliżony do współczynnika ryzyka czasu przeżycia wolnego od progresji (HR 0,85; 95% CI 0,64 – 1,13). Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,5 mies. (Xeloda + cisplatyna) vs. 9,3 mies. (5-FU + cisplatyna).

Dane pochodzące z randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego badania III fazy, porównującego kapecytabinę z 5-FU oraz oksaliplatynę z cisplatyną w grupie pacjentów z zaawansowanym rakiem żołądka potwierdzają celowość stosowania produktu Xeloda w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka żołądka (REAL-2). W badaniu tym 1002 pacjentów zostało zrandomizowanych według schematu 2x2 do jednego z następujących 4 ramion:

- ECF: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> codziennie w ciągłym wlewie poprzez dostęp centralny).
- ECX: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), cisplatyna (60 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i Xeloda (625 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę bez przerwy).
- EOF: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> codziennie w ciągłym wlewie poprzez dostęp centralny).
- EOX: epirubicyna (50 mg/m<sup>2</sup> pc. jako bolus pierwszego dnia powtarzany co 3 tygodnie), oksaliplatyna (130 mg/m<sup>2</sup> pierwszego dnia w 2 godzinnym wlewie dożylnym powtarzanym co 3 tygodnie) i Xeloda (625 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę bez przerwy).

Wstępna analiza dotycząca skuteczności w populacji spełniającej kryteria protokołu badania (per protocol population) wykazała, że biorąc pod uwagę parametr przeżycia całkowitego, kapecytabina nie jest gorsza od 5-FU (hazard ratio 0,86: 95% CI 0,8 - 0,99) oraz że oksaliplatyna nie jest gorsza od cisplatyny (hazard ratio 0,92: 95% CI 0,80 - 1,1) w badanych schematach. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,9 mies. w przypadku schematów zawierających kapecytabinę oraz 9,6 mies. w przypadku schematów zawierających 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 10,0 mies. w przypadku schematów zawierających cisplatynę oraz 10,4 mies. w przypadku schematów zawierających oksaliplatynę.

Xeloda była również stosowana w kombinacji z oksaliplatyną w leczeniu zaawansowanego raka żołądka. Badania z zastosowaniem produktu Xeloda w monoterapii wykazały jego aktywność w leczeniu zaawansowanego raka żołądka.

#### Rak okrężnicy, rak okrężnicy i odbytnicy i zaawansowany rak żołądka: metaanaliza

Metaanaliza 6 badań klinicznych (badania SO1469, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) potwierdza zasadność zastępowania 5-FU w monoterapii i leczeniu skojarzonym raka żołądkowo-jelitowego przez produkt Xeloda. Analiza zbiorcza obejmowała informacje o 3097 pacjentach leczonych schematami zawierającymi produkt Xeloda oraz 3074 pacjentach leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 703 dni (95% CI: 671; 745) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi produkt Xeloda oraz 683 dni (95% CI: 646; 715) w przypadku pacjentów leczonych schematami zawierającymi 5-FU. Współczynnik ryzyka (hazard ratio) dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489) potwierdzając, że schematy zawierające produkt Xeloda są skuteczniejsze niż schematy zawierające 5-FU.

#### Rak piersi:

##### *Leczenie skojarzone produktem Xeloda i docetaksel w miejscowo zaawansowanym lub rozsiały raku piersi*

Dane z jednego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego III fazy potwierdzają celowość stosowania produktu Xeloda w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentek z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, w tym z zastosowaniem antracyklin. W badaniu tym 255 pacjentek włączono do leczenia skojarzonego produktem Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> pc. 2 razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 7 dni przerwy) i docetakselem (75 mg/m<sup>2</sup> pc. jako 1-godzinny wlew co 3 tygodnie). 256 pacjentek włączono do leczenia docetakselem w monoterapii (100 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci 1 godzinnego wlewu raz na 3 tygodnie). Czas przeżycia pacjentek był dłuższy w grupie Xeloda+docetaksel (p=0,0126). Mediana przeżycia wyniosła 442 dni (Xeloda + docetaksel) w porównaniu do 352 dni (docetaksel w monoterapii). Ogólny odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych w całej randomizowanej populacji (ocena badaczy) wyniósł 41,6% (Xeloda + docetaksel) w porównaniu do 29,7% (docetaksel w monoterapii); p=0,0058. Czas do wystąpienia progresji był dłuższy w grupie Xeloda + docetaksel (p<0,0001). Mediana czasu do

wystąpienia progresji wyniosła 186 dni (Xeloda + docetaksel) w porównaniu do 128 dni (docetaksel w monoterapii).

*Leczenie produktem Xeloda w monoterapii stosowania taksanów, po chemioterapii zawierającej antracykliny i u osób, u których stosowanie antracyklin jest niewskazane.*

Dane pochodzące z dwóch wielośrodkowych badań klinicznych II fazy uzasadniają stosowanie produktu Xeloda w monoterapii u pacjentek po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami leczenia zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do dalszego stosowania antracyklin. W badaniach tych łącznie leczono 236 pacjentek z zastosowaniem produktu Xeloda (1250 mg/m<sup>2</sup> pc., dwa razy na dobę przez 2 tygodnie a następnie 1 tydzień przerwy). Całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych (ocena badacza) wyniósł 20% (pierwsze badanie kliniczne) i 25% (drugie badanie kliniczne). Mediana czasu do wystąpienia progresji wyniosła odpowiednio 93 i 98 dni. Mediana przeżyć wyniosła odpowiednio 384 i 373 dni.

#### Wszystkie wskazania:

Metaanaliza 14 badań klinicznych, na podstawie danych o ponad 4700 pacjentach leczonych kapecytabiną w monoterapii lub w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii w różnych wskazaniach (rak okrężnicy, okrężnicy i (lub) odbytnicy, żołądka i piersi) wykazała, że pacjenci, którzy doświadczyli zespołu ręka-stopa (HFS), mieli dłuższy czas przeżycia całkowitego niż pacjenci, u których ten zespół nie wystąpił: mediana czasu przeżycia całkowitego 1100 dni (95% CI 1100; 1200) vs 691 dni (95% CI 638; 754) przy współczynniku HR wynoszącym 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka kapecytabiny była badana w zakresie dawek 502-3514 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Stężenia kapecytabiny, 5'-deoksy-5-fluorocytydyny (5'-DFCR) i 5'-deoksy-5-fluorourydyny (5'-DFUR) oznaczane w dniach 1. i 14. były podobne. Wartości AUC dla 5-FU były o 30%-35% większe w 14. dniu. Z powodu nieliniowej zależności farmakokinetycznej dla czynnego metabolitu, redukcja dawki kapecytabiny zmniejsza ekspozycję na 5-FU bardziej, niż wynikałoby to z proporcji dawki.

*Wchłanianie:* kapecytabina, po podaniu doustnym, wchłania się szybko i w dużym stopniu, następnie jest przekształcana w metabolity 5'-DFCR i 5'-DFUR. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów: 5'-DFUR i 5-FU. W 14. dniu podawania po posiłku w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. najwyższe stężenia w surowicy (C<sub>max</sub> w µg/ml) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosiły odpowiednio: 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 i 5,46. Czas osiągnięcia najwyższego stężenia w osoczu (T<sub>max</sub> w godzinach) wynosił odpowiednio: 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 i 3,34. Wartości AUC<sub>0-∞</sub> w µg•h/ml wynosiły: 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 i 36,3.

*Wiązanie z białkami:* badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkiego osocza wykazały, że kapecytabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU wiążą się z białkiem, głównie albuminą, odpowiednio w 54%, 10%, 62% i 10%.

*Metabolizm:* kapecytabina jest początkowo metabolizowana w wątrobie przez esterazę karboksylową do 5'-DFCR, która następnie ulega przemianie w 5'-DFUR pod wpływem dezaminazy cytydyny, występującej głównie w wątrobie i w tkankach nowotworowych. Dalsza aktywacja katalityczna 5'-DFUR następuje pod wpływem fosforylasy tymidynowej (ThyPase). Enzymy biorące udział w aktywacji katalitycznej obecne są w tkankach guza, jak również w tkankach zdrowych, aczkolwiek zwykle w niższym stężeniu. Ta sekwencyjna, enzymatyczna biotransformacja kapecytabiny do 5-FU prowadzi do wyższego stężenia leku w tkankach guza. W przypadku guzów jelita grubego i odbytnicy powstawanie 5-FU w większości ma miejsce w komórkach zrębu guza. Stosunek tkankowego stężenia 5-FU w obrębie guzów jelita grubego i odbytnicy w porównaniu do otaczających tkanek po doustnym podaniu leku wynosił 3,2 (w zakresie od 0,9 do 8,0). Stosunek stężenia 5-FU w guzie do stężenia w surowicy wynosił 21,4 (w zakresie od 3,9 do 59,9; n=8), podczas gdy stosunek stężenia w tkankach zdrowych do stężenia w surowicy wynosił 8,9 (w zakresie 3,0 do 25,8; n=8). Aktywność fosforylasy tymidynowej okazała się być 4-krotnie wyższa w tkance pierwotnych guzów jelita grubego

i odbytnicy w stosunku do otaczających tkanek prawidłowych. Wyniki badań immunohistochemicznych wskazują na komórki zrębu guza, jako główną lokalizację fosforylasy tymidynowej.

5-FU jest następnie katabolizowany przez dehydrogenazę pirymidynową (DPD), do mniej toksycznego dihydro-5-fluorouracylu (FUH<sub>2</sub>). Dihydropirymidynaza rozszczepia pierścień piramidynowy co powoduje powstanie kwasu 5-fluoroureidopropionowego (FUPA). Ostatecznie β-ureido-propionaza rozszczepia FUPA do α-fluoro-β-alaniny (FBAL), która jest wydalana z moczem. Aktywność dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) jest czynnikiem ograniczającym szybkość reakcji. Niedobór DPD może prowadzić do zwiększenia toksyczności kapecytabiny (patrz punkt 4.3 i punkt 4.4).

*Wydalenie:* Okres połowicznego wydalania ( $t_{1/2}$  w godzinach) kapecytabiny, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL wynosi odpowiednio: 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 i 3,23. Kapecytabina i jej metabolity wydalane są głównie w moczu; 95,5% podanej dawki kapecytabiny wykrywa się w moczu. Wydalenie ze stolcem jest minimalne (2,6%). Głównym metabolitem wydalany w moczu jest FBAL, który odpowiada 57% przyjętej dawki. Około 3% podanej dawki leku wydalane jest w moczu w postaci niezmiennionej.

*Leczenie skojarzone:* Badania I fazy oceniające wpływ produktu Xeloda na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu i *vice versa* wykazały brak wpływu produktu Xeloda na farmakokinetykę docetakselu lub paklitakselu ( $C_{max}$  i AUC) i brak wpływu docetakselu lub paklitakselu na farmakokinetykę 5'-DFUR.

*Farmakokinetyka w szczególnych populacjach:* Przeprowadzono populacyjne badania farmakokinetyczne 505 pacjentów leczonych produktem Xeloda z powodu raka jelita grubego i odbytnicy w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu na farmakokinetykę 5'-DFUR, 5-FU i FBAL takich parametrów klinicznych jak: płeć, obecność przerzutów w wątrobie lub ich brak w chwili rozpoczęcia leczenia, stan ogólny wg. skali Karnowsky; oraz stężenia: bilirubiny, albumin i aktywności AspAT i AlAT.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby z powodu przerzutów:* Zgodnie z wynikami badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby z powodu przerzutów, biodostępność kapecytabiny i ekspozycja na 5-FU mogą się zwiększać w porównaniu z chorymi z prawidłową czynnością tego narządu. Brak jest danych farmakokinetycznych na temat chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

*Pacjenci z niewydolnością nerek:* W oparciu o wyniki badań farmakokinetycznych u pacjentów z chorobą nowotworową z łagodną do ciężkiej niewydolnością nerek, nie stwierdzono wpływu klirensu kreatyniny na farmakokinetykę kapecytabiny i 5-FU. Stwierdzono, że klirens kreatyniny ma wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na 5'-DFUR (35% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej) i na FBAL (114% wzrost AUC, gdy klirens kreatyniny spada poniżej 50% wartości należnej). FBAL jest metabolitem pozbawionym działania antyproliferacyjnego.

*Pacjenci w wieku podeszłym:* W oparciu o wyniki populacyjnych badań farmakokinetycznych obejmujących pacjentów w szerokim przedziale wiekowym (od 27. do 86. roku życia) oraz z uwzględnieniem 234 (46%) chorych w wieku co najmniej 65 lat, nie stwierdzono wpływu wieku chorych na farmakokinetykę 5'-DFUR i 5-FU. Zaobserwowano wzrost AUC dla FBAL wraz z wiekiem (20% wzrost wieku chorego powodował 15% wzrost AUC dla FBAL). Wzrost ten jest prawdopodobnie spowodowany zmianami czynności nerek.

*Czynniki etniczne:* Po podaniu doustnym kapecytabiny w dawce 825 mg/m<sup>2</sup> pc. podawanej dwa razy na dobę przez 14 dni, chorzy Japończycy (n=18) mieli około 36% mniejsze  $C_{max}$  i 24% mniejsze AUC dla kapecytabiny niż chorzy rasy kaukaskiej (n=22). Pacjenci japońscy mieli również około 25% mniejsze  $C_{max}$  i 34% mniejsze AUC dla FBAL niż chorzy rasy kaukaskiej. Znaczenie kliniczne tych różnic nie jest znane. Nie stwierdzono znaczących różnic w przypadku ekspozycji na inne metabolity (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności dawek wielokrotnych codzienne doustne podawanie kapecytabiny małpom cynomolgus i myszom powodowało objawy toksyczne ze strony układu pokarmowego, limfatycznego i krwiotwórczego, typowe dla fluoropirymidyn. Objawy te były odwracalne. Po podaniu kapecytabiny obserwowano objawy toksyczności ze strony skóry, charakteryzujące się zmianami zwyrodnieniowymi i zanikowymi. Nie stwierdzano toksyczności ze strony wątroby i OUN. Toksyczność wobec układu sercowo-naczyniowego (np. wydłużenie odcinka PR i QT) obserwowano u małp *Cynomolgus* po podaniu dożylnym (100 mg/kg mc.), ale nie po wielokrotnym podawaniu doustnym (1379 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę).

W dwuletnich badaniach na myszach nie stwierdzono działania rakotwórczego kapecytabiny.

Podczas standardowych badań nad wpływem leku na płodność, u samic myszy otrzymujących kapecytabinę, obserwowano zaburzenie płodności; efekt ten ustępował jednak po okresie przerwy w stosowaniu leku. Dodatkowo, podczas badań 13-tygodniowych stwierdzono atrofię i zmiany zanikowe organów płciowych u samców myszy; które jednak ustępowały po okresie przerwy w stosowaniu leku.

W badaniach embriotoksyczności i teratogenności u myszy stwierdzano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania resorpcji płodów i działania teratogenego. W przypadku podawania wysokich dawek u małp występowały poronienia i śmierć płodów, ale nie obserwowano działania teratogenego.

Nie stwierdzono mutagennego działania kapecytabiny w badaniach *in vitro* wobec bakterii (test Ames) lub komórek ssaków (test mutacji genu chomika chińskiego V79/HPRT). Jednak, podobnie do innych analogów nukleozydowych (np. 5-FU), kapecytabina była klastogenna (powodowała przerwanie chromosomów) w badaniach na ludzkich limfocytach (*in vitro*): obserwowano także dodatni trend w wynikach testu mikrojądrowego na szpiku kostnym myszy (*in vivo*).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń tabletki:*

laktoza bezwodna,  
sodu kroskarmeloza,  
hypromeloza,  
celuloza mikrokrystaliczna,  
magnezu stearynian.

*Otoczka tabletki:*

hypromeloza,  
tytanu dwutlenek (E171),  
tlenek żelaza czerwony i żółty (E172),  
talk.

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres trwałości

3 lata.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Rodzaj: blistry z tworzywa: PVC/PVDC

Zawartość 120 tabletek powlekanych (12 blistrów po 10 tabletek)

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania**

Bez szczególnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
United Kingdom

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/163/002

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2001

Data przedłużenia pozwolenia: 2 lutego 2006

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

## B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

### • KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

### • WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy

### • INNE WARUNKI

#### **System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych**

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dopuszczenia do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

#### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytocznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **KARTONIK**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeloda 150 mg tabletki powlekane  
Kapecytabina

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletki powlekane zawiera 150 mg kapecytabiny.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: laktozę bezwodną, barwniki dwutlenek tytanu (E171), żółty i czerwony tlenek żelaza (E172) i inne składniki.

W celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 tabletek powlekanych

#### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW,  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/163/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xeloda 150 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeloda 150 mg tabletki powlekane  
Kapecytabina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****KARTONIK****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeloda 500 mg tabletki powlekane  
Kapecytabina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda tabletka powlekane zawiera 500 mg kapecytabiny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera także: laktozę bezwodną, barwniki dwutlenek tytanu (E171), żółty i czerwony tlenek żelaza (E172) i inne składniki.

W celu uzyskania szczegółowych informacji patrz ulotka dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW,  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/00/163/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xeloda 500 mg

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Xeloda 500 mg tabletki powlekane  
Kapecytabina

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Ltd.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Xeloda 150 mg tabletki powlekane** kapecytabina

#### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Xeloda i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xeloda
3. Jak stosować lek Xeloda
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xeloda
6. Inne informacje

### **1. CO TO JEST LEK XELODA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Lek Xeloda jest lekiem należącym do „cytostatyków”, hamujących wzrost komórek nowotworowych. Xeloda zawiera 150 mg kapecytabiny, która sama nie jest cytostatykiem. Dopiero po przyswojeniu przez organizm chorego zmienia się ona w aktywny przeciwnowotworowy związek (więcej tego związku gromadzi się w tkance guza niż w zdrowych tkankach).

Xeloda jest przepisywana przez lekarzy w celu leczenia raka okrężnicy, odbytnicy, żołądka i piersi. Co więcej, jest ona przepisywana przez lekarzy w celu zapobiegania nawrotom raka okrężnicy po całkowitym chirurgicznym usunięciu guza.

Xeloda może być stosowana jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami.

### **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XELODA**

#### **Kiedy nie przyjmować leku Xeloda:**

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kapecytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xeloda. Należy o tym natychmiast poinformować lekarza,
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią,
- Jeśli u pacjenta występuje choroba krwi,
- Jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub nerek,
- Jeśli u pacjenta rozpoznano niedobór enzymu dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) lub
- jeśli aktualnie jest prowadzone lub było prowadzone w okresie ostatnich 4 tygodni leczenie brywudyną, sorywudyną lub podobnymi lekami w ramach terapii ospy wietrznej lub półpaśca.

#### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xeloda:**

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xeloda należy poinformować lekarza o obecnych lub przebytych

- chorobach wątroby lub nerek
- chorobach serca lub bólach w klatce piersiowej
- chorobach mózgu
- zaburzeniach stężenia wapnia
- cukrzycy

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty. Jest to szczególnie ważne, gdyż przyjmowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie może wzmocnić lub osłabić jego działanie. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli się przyjmuje którykolwiek z wymienionych leków:

- leki z powodu dny moczanowej (allopurinol),
- obniżające krzepliwość krwi (kumaryna, warfaryna),
- niektóre leki przeciwwirusowe (sorywudyna i brywudyna) lub
- leki przyjmowane z powodu padaczki lub drgawek (fenytoina).

### **Stosowanie leku Xeloda z jedzeniem i pićm**

Xeloda powinna być przyjmowana nie później niż 30 minut po posiłku.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka zobowiązana jest do poinformowania lekarza prowadzącego: jeśli jest w ciąży, jeśli przypuszcza, że jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę. Nie wolno przyjmować leku Xeloda, jeśli jest się w ciąży lub podejrzewa się ciążę. W okresie leczenia lekiem Xeloda nie wolno karmić piersią. Przed rozpoczęciem przyjmowania jakichkolwiek leków, pacjentka powinna zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Xeloda może wywoływać zawroty głowy, nudności lub uczucie zmęczenia. Dlatego też może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xeloda:**

Lek ten zawiera bezwodną laktozę jako składnik dodatkowy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK XELODA**

Tabletki leku Xeloda powinny być **połykane z wodą**.

Lekarz prowadzący ustala dawkę leku i sposób leczenia odpowiedni dla danego *pacjenta*. Dawka leku Xeloda została ustalona na podstawie powierzchni ciała. Tę ostatnią oblicza się na podstawie wzrostu i masy ciała. Dawka stosowana zazwyczaj u dorosłych wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Oto dwa przykłady: osoba o masie ciała 64 kg i wzroście 1,64 m ma powierzchnię ciała 1,7 m<sup>2</sup>, w związku z czym powinna przyjmować 4 tabletki po 500 mg i 1 tabletkę 150 mg dwa razy na dobę. Osoba o masie ciała 80 kg i wzroście 1,80 m ma powierzchnię ciała 2,00 m<sup>2</sup> i powinna przyjmować 5 tabletek po 500 mg dwa razy na dobę.

Tabletki produktu Xeloda są zazwyczaj przyjmowane przez 14 dni, po czym następuje 7-dniowa przerwa (kiedy nie przyjmuje się żadnych tabletek). Ten 21-dniowy okres nazywa się jednym cyklem leczenia.

W skojarzeniu z innymi lekami zazwyczaj stosowana dawka u osób dorosłych może być niższa od 1250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, oraz okres przyjmowania tabletek może być różny (np. codziennie, bez przerwy).

Lekarz określa jaką dawkę należy przyjmować, kiedy i jak długo kontynuować przyjmowanie tabletek.

Lekarz zaleca przyjmowanie kombinacji tabletek zawierających 150 mg i 500 mg leku na każdą dawkę.

- Należy przyjmować tabletki, w kombinacji i w dawkach przepisanych przez lekarza, **rano i wieczorem**.
- Należy przyjmować tabletki w ciągu **30 minut po zakończeniu posiłku** (śniadanie i kolacja).
- Ważne jest, aby cała kuracja została przyjęta zgodnie z zaleceniem lekarza.

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xeloda**, niż zostało to ustalone, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem kolejnej dawki.

**Pominięcie przyjęcia leku Xeloda:** nie przyjmować pominiętej dawki i nie podwajać następnej dawki. Trzeba kontynuować leczenie według zaleconego schematu i skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Xeloda:**

Nie ma objawów niepożądanych związanych z zaprzestaniem leczenia lekiem Xeloda. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzkrzepowych z grupy kumaryny (np. Marcumar), zaprzestanie leczenia lekiem Xeloda może wymagać modyfikacji dawki leku przeciwzkrzepowego przez lekarza prowadzącego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Xeloda może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku, kiedy lek Xeloda jest stosowany samodzielnie, do najczęstszych objawów niepożądanych, które mogą dotyczyć więcej niż jednego na 10 chorych, należą:

- biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia w jamie ustnej i gardle) i bóle brzucha
- reakcje skórne dłoni i stóp (mrowienie, drętwienie, bolesność, obrzęk lub zaczerwienienie powierzchni dłoniowej rąk i podeszwowej stóp), rumień, suchość lub swędzenie skóry
- uczucie zmęczenia
- utrata łaknienia (jadłowstręt)

Objawy niepożądane mogą być bardzo nasilone, z tego powodu ważne jest, aby **zawsze skontaktować się z lekarzem, od razu, gdy** tylko się pojawią. W takim wypadku lekarz może zalecić zmniejszenie dawki i (lub) okresowe przerwanie leczenia lekiem Xeloda. Zwykle pozwala to na skrócenie czasu występowania lub nasilenia tych objawów.

**Należy NATYCHMIAST PRZERWAĆ** przyjmowanie leku Xeloda i skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów:

- **Biegunka:** jeśli wystąpiły 4 lub więcej wypróżnienia w ciągu dnia lub biegunka w nocy.
- **Wymioty:** jeśli wymioty występują częściej, niż raz na 24 godziny.
- **Nudności:** jeśli wystąpiła utrata apetytu, a objętość przyjmowanych dziennie posiłków jest znacząco mniejsza niż zwykle.
- **Zapalenie jamy ustnej:** jeśli wystąpiły ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenia w jamie ustnej.
- **Reakcja skórna rąk i stóp:** jeśli wystąpiły ból, obrzęk i zaczerwienienie dłoni i(lub) stóp.
- **Gorączka lub zakażenie:** jeżeli występuje gorączka powyżej 38°C lub inne objawy zakażenia.
- **Bóle klatki piersiowej:** jeżeli wystąpił ból w środkowej części klatki piersiowej, zwłaszcza w trakcie wysiłku fizycznego.

Wcześnie rozpoznane, wymienione objawy niepożądane ustępują zwykle po 2-3 dniach od zaprzestania leczenia. Jeżeli objawy uboczne utrzymują się dłużej, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zalecić dalsze leczenie zmniejszoną dawką.

Inne, rzadziej występujące, mogące dotyczyć od jednego do dziesięciu na 100 chorych, i zwykle łagodnie przebiegające objawy niepożądane to: zmniejszenie liczby białych lub czerwonych ciałek krwi, wysypki skórne, nieznaczne wypadanie włosów, zmęczenie, gorączka, osłabienie, senność, ból głowy, drętwienie lub mrowienie, zaburzenia smaku, zawroty głowy, bezsenność, obrzęki nóg, utrata apetytu, zaparcie, odwodnienie, opryszczka wargi, zapalenie nosa i gardła, zakażenia dróg oddechowych, zapalenie żył (zakrzepowe zapalenie żył), duszność, krwawienie z nosa, kaszel, zwiększenie wydzieliny w nosie, krwawienie z jelita, uczucie pieczenia w klatce piersiowej, nadmierne wiatry, suchość w ustach, zmiana zabarwienia skóry, zmiany w obrębie paznokci, bóle stawów, klatki piersiowej i pleców oraz utrata masy ciała.

Jeśli pacjent jest zaniepokojony tymi lub innymi objawami niepożądanymi, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XELODA**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Nie należy stosować leku Xeloda po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Xeloda**

- Substancją czynną leku jest kapecytabina (150 mg w jednej tabletkce powlekanej).
- Ponadto lek zawiera:
  - Rdzeń tabletki: laktoza bezwodna, sodu kroskarmeloza, hypromeloza, celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian.
  - Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), tlenek żelaza czerwony i żółty (E172), talk.

### **Jak wygląda lek Xeloda i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane leku Xeloda są jasnobrzoskwiniowe, podwójnie wypukłe, wydłużone. Po jednej stronie tabletki powlekanej widnieje napis „150” po drugiej „Xeloda”.

Lek Xeloda 150 mg tabletki powlekane zawiera w opakowaniu 60 tabletek powlekanych (6 blistrów po 10 tabletek).

## **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:  
Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

Wytwórca:  
Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 039831

**Lietuva**

UAB „Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

### **Xeloda 500 mg tabletki powlekane** kapecytabina

#### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Xeloda i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xeloda
3. Jak stosować lek Xeloda
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xeloda
6. Inne informacje

### **1. CO TO JEST LEK XELODA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Lek Xeloda jest lekiem należącym do „cytostatyków”, hamujących wzrost komórek nowotworowych. Xeloda zawiera 500 mg kapecytabiny, która sama nie jest cytostatykiem. Dopiero po przyswojeniu przez organizm chorego zmienia się ona w aktywny przeciwnowotworowy związek (więcej tego związku gromadzi się w tkance guza niż w zdrowych tkankach).

Xeloda jest przepisywana przez lekarzy w celu leczenia raka okrężnicy, odbytnicy, żołądka i piersi. Co więcej, jest ona przepisywana przez lekarzy w celu zapobiegania nawrotom raka okrężnicy po całkowitym chirurgicznym usunięciu guza.

Xeloda może być stosowana jako jedyny lek lub w skojarzeniu z innymi lekami.

### **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU XELODA**

#### **Kiedy nie przyjmować leku Xeloda:**

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kapecytabinę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Xeloda. Należy o tym natychmiast poinformować lekarza,
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią,
- jeśli u pacjenta występuje choroba krwi,
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub nerek,
- jeśli u pacjenta rozpoznano niedobór enzymu dehydrogenazy pirymidynowej (DPD) lub
- jeśli aktualnie jest prowadzone lub było prowadzone w okresie ostatnich 4 tygodni leczenie brywudyną, sorywudyną lub podobnymi lekami w ramach terapii ospy wietrznej lub półpaśca.

#### **Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Xeloda:**

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Xeloda należy poinformować lekarza o obecnych lub przebytych

- chorobach wątroby lub nerek
- chorobach serca lub bólach w klatce piersiowej
- chorobach mózgu
- zaburzeniach stężenia wapnia
- cukrzycy

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty. Jest to szczególnie ważne, gdyż przyjmowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie może wzmocnić lub osłabić jego działanie. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli się przyjmuje którykolwiek z wymienionych leków

- z powodu dny moczanowej (allopurinol),
- obniżające krzepliwość krwi (kumaryna, warfaryna),
- niektóre leki przeciwwirusowe (sorywudyna i brywudyna) lub
- leki przyjmowane z powodu padaczki lub drgawek (fenytoina).

### **Stosowanie leku Xeloda z jedzeniem i pićm**

Xeloda powinna być przyjmowana nie później niż 30 minut po posiłku.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentka zobowiązana jest do poinformowania lekarza prowadzącego: jeśli jest w ciąży, jeśli przypuszcza, że jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę. Nie wolno przyjmować leku Xeloda, jeśli jest się w ciąży lub podejrzewa się ciążę. W okresie leczenia lekiem Xeloda nie wolno karmić piersią. Przed rozpoczęciem przyjmowania jakichkolwiek leków, pacjentka powinna zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Xeloda może wywoływać zawroty głowy, nudności lub uczucie zmęczenia. Dlatego też może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Xeloda:**

Lek ten zawiera bezwodną laktozę jako składnik dodatkowy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK XELODA**

Tabletki leku Xeloda powinny być **połykane z wodą**.

Lekarz prowadzący ustala dawkę leku i sposób leczenia odpowiedni dla danego *pacjenta*. Dawka leku Xeloda została ustalona na podstawie powierzchni ciała. Tę ostatnią oblicza się na podstawie wzrostu i masy ciała. Dawka stosowana zazwyczaj u dorosłych wynosi 1250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Oto dwa przykłady: osoba o masie ciała 64 kg i wzroście 1,64 m ma powierzchnię ciała 1,7 m<sup>2</sup>, w związku z czym powinna przyjmować 4 tabletki po 500 mg i 1 tabletkę 150 mg dwa razy na dobę. Osoba o masie ciała 80 kg i wzroście 1,80 m ma powierzchnię ciała 2,00 m<sup>2</sup> i powinna przyjmować 5 tabletek po 500 mg dwa razy na dobę.

Tabletki produktu Xeloda są zazwyczaj przyjmowane przez 14 dni, po czym następuje 7-dniowa przerwa (kiedy nie przyjmuje się żadnych tabletek). Ten 21-dniowy okres nazywa się jednym cyklem leczenia.

W skojarzeniu z innymi lekami zazwyczaj stosowana dawka u osób dorosłych może być niższa od 1250 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, oraz okres przyjmowania tabletek może być różny (np. codziennie, bez przerwy).

Lekarz określa jaką dawkę należy przyjmować, kiedy i jak długo kontynuować przyjmowanie tabletek.

Lekarz zaleca przyjmowanie kombinacji tabletek zawierających 150 mg i 500 mg leku na każdą dawkę.

- Należy przyjmować tabletki, w kombinacji i w dawkach przepisanych przez lekarza, **rano i wieczorem**.
- Należy przyjmować tabletki w ciągu **30 minut po zakończeniu posiłku** (śniadanie i kolacja).
- Ważne jest, aby cała kuracja została przyjęta zgodnie z zaleceniem lekarza.

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Xeloda**, niż zostało to ustalone, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem kolejnej dawki.

**Pominięcie przyjęcia leku Xeloda:** nie przyjmować pominiętej dawki i nie podwajać następnej dawki. Trzeba kontynuować leczenie według zaleconego schematu i skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Xeloda**

Nie ma objawów niepożądanych związanych z zaprzestaniem leczenia lekiem Xeloda. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny (np. Marcumar), zaprzestanie leczenia lekiem Xeloda może wymagać modyfikacji dawki leku przeciwzakrzepowego przez lekarza prowadzącego.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Xeloda może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku, kiedy lek Xeloda jest stosowany samodzielnie, do najczęstszych objawów niepożądanych, które mogą dotyczyć więcej niż jednego na 10 chorych należą:

- biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej (owrzodzenia w jamie ustnej i gardle) i bóle brzucha
- reakcje skórne dłoni i stóp (mrowienie, drętwienie, bolesność, obrzęk lub zaczerwienienie powierzchni dłoniowej rąk i podeszwowej stóp), rumień, suchość lub swędzenie skóry
- uczucie zmęczenia
- utrata łaknienia (jadłowstręt)

Objawy niepożądane mogą być bardzo nasilone, z tego powodu ważne jest, aby **zawsze skontaktować się z lekarzem, od razu, gdy** tylko się pojawią. W takim wypadku lekarz może zalecić zmniejszenie dawki i (lub) okresowe przerwanie leczenia lekiem Xeloda. Zwykle pozwala to na skrócenie czasu występowania lub nasilenia tych objawów.

**Należy NATYCHMIAST PRZERWAĆ** przyjmowanie leku Xeloda i skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych niżej objawów:

- **Biegunka:** jeśli wystąpiły 4 lub więcej wypróżnienia w ciągu dnia lub biegunka w nocy.
- **Wymioty:** jeśli wymioty występują częściej, niż raz na 24 godziny.
- **Nudności:** jeśli wystąpiła utrata apetytu, a objętość przyjmowanych dziennie posiłków jest znacząco mniejsza niż zwykle.
- **Zapalenie jamy ustnej:** jeśli wystąpiły ból, zaczerwienienie, obrzęk lub owrzodzenia w jamie ustnej.
- **Reakcja skórna rąk i stóp:** jeśli wystąpiły ból, obrzęk i zaczerwienienie dłoni i (lub) stóp.
- **Gorączka lub zakażenie:** jeżeli występuje gorączka powyżej 38°C lub inne objawy zakażenia.
- **Bóle klatki piersiowej:** jeżeli wystąpił ból w środkowej części klatki piersiowej, zwłaszcza w trakcie wysiłku fizycznego.

Wcześnie rozpoznane, wymienione objawy niepożądane ustępują zwykle po 2-3 dniach od zaprzestania leczenia. Jeżeli objawy uboczne utrzymują się dłużej, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zalecić dalsze leczenie zmniejszoną dawką.

Inne, rzadziej występujące, mogące dotyczyć od jednego do dziesięciu na 100 chorych i zwykle łagodnie przebiegające objawy niepożądane to: zmniejszenie liczby białych lub czerwonych ciałek krwi, wysypki skórne, nieznaczne wypadanie włosów, zmęczenie, gorączka, osłabienie, senność, ból głowy, drętwienie lub mrowienie, zaburzenia smaku, zawroty głowy, bezsenność, obrzęki nóg, utrata apetytu, zaparcie i odwodnienie, opryszczka wargi, zapalenie nosa i gardła, zakażenia dróg oddechowych, zapalenie żył (zakrzepowe zapalenie żył), duszność, krwawienie z nosa, kaszel, zwiększenie wydzieliny w nosie, krwawienie z jelita, uczucie pieczenia w klatce piersiowej, nadmierne wiatry, suchość w ustach, zmiana zabarwienia skóry, zmiany w obrębie paznokci, bóle stawów, klatki piersiowej i pleców oraz utrata masy ciała.

Jeśli pacjent jest zaniepokojony tymi lub innymi objawami niepożądanymi, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego. Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

## **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK XELODA**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Nie należy stosować leku Xeloda po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie może ochronić środowisko.

## **6. INNE INFORMACJE**

### **Co zawiera lek Xeloda**

- Substancją czynną leku jest kapecytabina (500 mg w jednej tabletkce powlekanej).
- Ponadto lek zawiera:
  - Rdzeń tabletki: laktoza bezwodna, sodu kroskarmeloza, hypromeloza, celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian.
  - Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), tlenek żelaza czerwony i żółty (E172), talk.

### **Jak wygląda lek Xeloda i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane leku Xeloda są brzoskwińowe, podwójnie wypukłe, wydłużone. Po jednej stronie tabletki powlekanej widnieje napis „500” po drugiej „Xeloda”.

Lek Xeloda 500 mg tabletki powlekane zawiera w opakowaniu 120 tabletek powlekanych (12 blisterów po 10 tabletek).

## **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:  
Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Wielka Brytania

Wytwórca:  
Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Malta**

(See United Kingdom)

### **Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### **Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### **Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

### **Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

### **Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

### **España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

### **Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

### **România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κόπος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 039831

**Lietuva**

UAB „Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.