

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Xalvobin 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,12 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete boje breskve u obliku kapsule s oznakom "500" s jedne strane. Približne dimenzije su 17,1 mm x 8,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Xalvobin je indiciran za liječenje:

- adjuvantno liječenje bolesnika nakon operacije karcinoma kolona stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 5.1.).
- metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 5.1.).
- u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji s protokolom temeljenim na platini (vidjeti dio 5.1.).
- u kombinaciji s docetakselom (vidjeti dio 5.1.) za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije. Prethodna terapija je morala uključivati antraciklin.
- kao monoterapija za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha kemoterapijskog protokola koji se sastojao od kombinacije taksana i antraciklina ili u slučajevima u kojima daljnje liječenje antraciklinima nije indicirano.

4.2. Doziranje i način primjene

Kapecitabin može propisati samo liječnik specijalist s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Preporučuje se pomno nadziranje svih bolesnika tijekom prvog ciklusa liječenja.

U slučaju progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti lijeka, liječenje treba prekinuti. Izračuni standardnih i smanjenih doza prema površini ljudskog tijela za početne doze kapecitabina od 1250 mg/m² i 1000 mg/m² navedeni su u Tablici 1, odnosno Tablici 2.

Doziranje

Preporučeno doziranje (vidjeti dio 5.1.):

Monoterapija

Karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom i karcinom dojke

Preporučena početna doza kapecitabina primijenjenog kao monoterapija u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva, liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke je 1250 mg/m² dva puta dnevno (ujutro i navečer što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m²) tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze tj. neuzimanja lijeka. Preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III je 6 mjeseci.

Kombinirana terapija

Karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom i karcinom želuca

U kombiniranoj terapiji, preporučenu početnu dozu kapecitabina potrebno je smanjiti na 800-1000 mg/m² kad se primjenjuje dva puta dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze ili na 625 mg/m² dva puta dnevno pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni (vidjeti dio 5.1.). Kada se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom, preporučena početna doza je 800 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze uz primjenu irinotekana u dozi od 200 mg/m² 1. dana. Primjena bevacizumaba u kombiniranoj terapiji ne utječe na početnu dozu kapecitabina. U bolesnika koji uzimaju kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom, potrebno je prije primjene cisplatina provesti premedikaciju kako bi se održala primjerna hidracija i spriječilo povraćanje, kao što je opisano u sažetku opisa svojstava za cisplatin. Za bolesnike koji primaju kombinaciju kapecitabina i oksaliplatina preporučuje se premedikacija antiemeticima u skladu sa sažetkom opisa svojstava za oksaliplatin. U bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja je 6 mjeseci.

Karcinom dojke

U kombinaciji s docetakselom, preporučena početna doza kapecitabina u liječenju metastatskog karcinoma dojke je 1250 mg/m² i uzima se dva puta dnevno tijekom 14 dana nakon čega slijedi 7 dana pauze, dok je doza docetaksela 75 mg/m² i primjenjuje se svaka 3 tjedna u jednosatnoj intravenskoj infuziji. Premedikacija oralnim kortikosteroidom, kao što je deksametazon, mora započeti prije primjene docetaksela u bolesnika liječenih kombinacijom kapecitabina i docetaksela, prema sažetku opisa svojstava za docetaksel.

Izračuni doze kapecitabina

Xalvobin tablete nisu dostupne u jačini od 150 mg. Ukoliko je za preporučeno doziranje potrebna kombinacija tableta od 150 mg i 500 mg kapecitabina, potrebno je primijeniti lijek dostupan u obje jačine.

Tablica 1 Izračuni standardnih i smanjenih doza prema tjelesnoj površini za početnu dozu kapecitabina od 1250 mg/m²

| |
|--|
| <i>Doza od 1250 mg/m² (dva puta dnevno)</i> |
|--|

| | Puna doza 1250 mg/m ² | Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima se ujutro i navečer) | | Smanjena doza (75%) 950 mg/m ² | Smanjena doza (50%) 625 mg/m ² |
|--|-------------------------------------|---|--------|---|---|
| Tjelesna površina (m ²) | Doza po jednoj primjeni (mg) | 150 mg | 500 mg | Doza po jednoj primjeni (mg) | Doza po jednoj primjeni (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 |

Tablica 2 Izračuni standardnih i smanjenih doza prema tjelesnoj površini za početnu dozu kapecitabina od 1000 mg/m²

| Doza od 1000 mg/m² (dva puta dnevno) | | | | | |
|--|-------------------------------------|---|--------|---|---|
| | Puna doza 1000 mg/m ² | Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima se ujutro i navečer) | | Smanjena doza (75%) 750 mg/m ² | Smanjena doza (50%) 500 mg/m ² |
| Površina tijela (m ²) | Doza po jednoj primjeni (mg) | 150 mg | 500 mg | Doza po jednoj primjeni (mg) | Doza po jednoj primjeni (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 |

Prilagodba doze tijekom liječenja

Općenito

Toksičnost koja se javlja kao posljedica liječenja kapecitabinom moguće je kontrolirati simptomatskim liječenjem i/ili prilagodbom doze (prekid liječenja ili smanjenje doze). Jednom kad je doza smanjena, ne smije se ponovno povećavati. Kod pojave toksičnih reakcija za koje liječnik koji provodi liječenje smatra da vjerojatno neće postati ozbiljne ili opasne po život, primjerice alopecija, promijenjeni okus ili promjene na noktima, liječenje se može nastaviti s istom dozom bez njenog smanjenja ili prekida liječenja. Bolesnicima koji uzimaju kapecitabin potrebno je naglasiti da u slučaju pojave znakova umjerene ili teške toksičnosti, moraju odmah prekinuti liječenje. Doze kapecitabina koje su izostavljene zbog toksičnosti ne smiju se nadoknađivati. Sljedeća tablica pokazuje preporučene prilagodbe doze zbog toksičnosti:

Tablica 3 Raspored smanjivanja doze kapecitabina (ciklus od 3 tjedna ili kontinuirano liječenje)

| Stupanj toksičnosti* | Promjene doze tijekom liječenja u 3-tjednim ciklusima | Prilagodba doze u slijedećem ciklusu/dozi (% početne doze) |
|----------------------|--|--|
| • <i>stupanj 1</i> | zadržati istu dozu | zadržati istu dozu |
| • <i>stupanj 2</i> | | |
| - 1. pojavljivanje | prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1 | 100% |
| - 2. pojavljivanje | | 75% |
| - 3. pojavljivanje | | 50% |
| - 4. pojavljivanje | liječenje trajno obustaviti | nije primjenjivo |
| • <i>stupanj 3</i> | | |
| - 1. pojavljivanje | prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1 | 75% |
| - 2. pojavljivanje | | 50% |
| - 3. pojavljivanje | | liječenje trajno obustaviti |
| • <i>stupanj 4</i> | | |
| - 1. pojavljivanje | trajno obustaviti <i>ili</i> ako liječnik smatra da je nastavak liječenja u interesu bolesnika, prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1 | 50% |
| - 2. pojavljivanje | trajno obustaviti | nije primjenjivo |

*Prema općim kriterijima toksičnosti Skupine za klinička ispitivanja Kanadskoga nacionalnog instituta za rak (*National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group - NCIC CTG*), verzija 1 ili prema uobičajenom nazivlju kriterija za štetne događaje prema Programu evaluacije terapije karcinoma Američkog nacionalnog instituta za rak (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer institute*), verzija 4.0. Za sindrom šaka-stopalo i hiperbilirubinemiju vidjeti dio 4.4.

Hematologija

Bolesnike s početnim brojem neutrofila $<1,5 \times 10^9/l$ i/ili brojem trombocita $<100 \times 10^9/l$ ne bi trebalo liječiti kapecitabinom. Ako neplanirane laboratorijske pretrage tijekom ciklusa liječenja pokažu pad broja neutrofila ispod $1,0 \times 10^9/l$ ili pad broja trombocita ispod $75 \times 10^9/l$, liječenje kapecitabinom potrebno je prekinuti.

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje u ciklusima od 3 tjedna u kombinaciji s drugim lijekovima

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kad se kapecitabin primjenjuje u ciklusima od 3 tjedna u kombinaciji s drugim lijekovima moraju se provoditi u skladu s gore navedenom Tablicom 3 za kapecitabin te u skladu s odgovarajućim sažetkom opisa svojstava drugog lijeka (lijekova).

Ako je na početku liječenja indicirana odgoda liječenja bilo kapecitabinom, bilo drugim lijekom (lijekovima), primjena cjelokupne terapije mora se odgoditi dok ne budu zadovoljeni uvjeti za početak liječenja svim lijekovima.

Ako se tijekom liječenja razviju toksične reakcije koje prema mišljenju liječnika koji provodi liječenje nisu povezane s primjenom kapecitabina, liječenje kapecitabinom treba nastaviti, a dozu drugog lijeka treba prilagoditi prema sažetku opisa svojstava tog lijeka.

Ako je liječenje drugim lijekom ili lijekovima potrebno trajno prekinuti, liječenje kapecitabinom može se nastaviti kada se zadovolje uvjeti za nastavak liječenja kapecitabinom.

Preporuka se odnosi na sve indikacije i sve skupine bolesnika.

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje kontinuirano u kombinaciji s drugim lijekovima

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje kontinuirano u kombinaciji s drugim lijekovima, moraju se provoditi u skladu s gore navedenom Tablicom 3 za kapecitabin te u skladu s odgovarajućim sažetkom opisa svojstava za drugi lijek (lijekove).

Prilagodba doze u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka kako bi se mogla dati preporuka o prilagodbi doziranja. Nisu dostupne informacije za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre uzrokovane cirozom ili hepatitisom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kapecitabin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatinina manji od 30 ml/min izračunat prema Cockroft Gaultovoj formuli). Incidencija nuspojava 3. i 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u odnosu na ukupnu populaciju. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije na početku liječenja preporučuje se smanjenje doze na 75% početne doze od 1250 mg/m². U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije na početku liječenja nije potrebno smanjenje početne doze ako ona iznosi 1000 mg/m². U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (početnim klirensom kreatinina 51-80 ml/min), nije potrebna prilagodba početne doze. Pažljivo praćenje i odgovarajući prekid liječenja preporučuju se u slučaju bolesnika koji razviju nuspojave 2., 3. ili 4. stupnja tijekom liječenja, nakon čega slijedi prilagodba daljnjih doza kako je navedeno u Tablici 3. Ako se izračunati klirens kreatinina smanji tijekom liječenja ispod 30 ml/min, liječenje kapecitabinom treba prekinuti. Preporuke o prilagodbi doziranja u slučaju oštećenja bubrežne funkcije odnose se i na monoterapiju i na kombiniranu primjenu (vidjeti ispod dio "Starije osobe").

Starije osobe

U monoterapiji kapecitabinom nije potrebna prilagodba početne doze. Međutim, u bolesnika u dobi od ≥ 60 godina češće se razviju nuspojave 3. ili 4. stupnja nego u mlađih bolesnika.

Pri primjeni kapecitabina u kombinaciji s drugim lijekovima, stariji bolesnici (≥ 65 godina) su imali više nuspojave 3. i 4. stupnja nego mlađi, uključujući i one zbog kojih je trebalo prekinuti liječenje. Savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika u dobi od ≥ 60 godina.

- *U kombinaciji s docetakselom:* u bolesnika u dobi od 60 ili više godina primijećena je povećana incidencija nuspojave 3. ili 4. stupnja i ozbiljnih nuspojave povezanih s liječenjem (vidjeti dio 5.1.). Bolesnicima starim 60 ili više godina preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 75% (950 mg/m² dvaput dnevno). Ako se u tih bolesnika ne uoče znakovi toksičnosti pri primjeni smanjene početne doze kapecitabina u kombinaciji s docetakselom, doza kapecitabina može se oprezno povećavati do 1250 mg/m² dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene kapecitabina u pedijatrijskoj populaciji u indikacijama karcinoma debelog crijeva, kolorektalnog karcinoma, karcinoma želuca i karcinoma dojke.

Način primjene

Tablete kapecitabina moraju se progutati cijele s vodom najkasnije 30 minuta nakon obroka.

Tablete kapecitabina ne smiju se drobiti ni lomiti.

4.3. Kontraindikacije

- prethodne teške i neočekivane reakcije na fluoropirimidinsku terapiju
- preosjetljivost na djelatnu tvar, fluorouracil ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- poznat potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4.)
- trudnoća i dojenje
- bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom
- bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre
- bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)
- nedavno ili istodobno liječenje brivudinom (za informacije o interakciji između lijekova vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)
- ako postoje kontraindikacije za bilo koji od lijekova koji se primjenjuju u kombiniranom liječenju, taj se lijek ne smije primjenjivati.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Toksičnost koja ograničava dozu uključuje proljev, abdominalnu bol, mučninu, stomatitis i sindrom šaka-stopalo (kožna reakcija na šakama i stopalima, palmarno-plantarna eritrodizesteziya). Većina ovih nuspojava je reverzibilna i ne zahtjeva trajni prekid liječenja, iako može biti potrebno izostaviti ili smanjiti dozu.

Proljev: Bolesnike s teškim proljevom potrebno je pažljivo nadzirati te im u slučaju dehidracije nadoknađivati tekućinu i elektrolite. Dozvoljena je primjena uobičajenih lijekova protiv proljeva (npr. loperamida). Proljev 2. stupnja (prema NCIC CTC) definira se kao povećanje broja stolica na 4 do 6 stolica dnevno ili pojava noćnih stolica. Proljev 3. stupnja definira se kao povećanje broja stolica na 7 do 9 stolica dnevno ili inkontinencija i malapsorpcija. Proljev 4. stupnja definira se kao porast broja stolica na ≥ 10 stolica dnevno ili pojava izrazito krvavih proljeva ili pak kao potreba za parenteralnom nadoknadom tekućine. Doza se smanjuje prema potrebi (vidjeti dio 4.2.).

Dehidracija: Dehidraciju je potrebno spriječiti ili korigirati čim se pojavi. Bolesnici s anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem ili proljevom podložni su brzom dehidraciji. Dehidracija može izazvati akutno zatajenje bubrega, osobito u bolesnika s otprije kompromitiranom bubrežnom funkcijom ili kada se kapecitabin daje istodobno s poznatim nefrotoksičnim lijekovima. Akutno zatajenje bubrega kao posljedica dehidracije može biti smrtonosno. Ako se razvije dehidracija 2. stupnja (ili višeg), mora se odmah prekinuti liječenje kapecitabinom i nadoknaditi tekućinu. Liječenje ne bi trebalo ponovno započeti dok se bolesnik ne rehidrira i dok uzroci dehidracije ne budu uklonjeni ili pod kontrolom. Ukoliko je potrebno, dozu treba prilagoditi ovisno o nuspojavi (vidjeti dio 4.2.).

Sindrom šaka-stopalo poznat i kao kožna reakcija na šakama i stopalima ili palmarno-plantarna eritrodizesteziya ili akralni eritem izazvan kemoterapijom. Sindrom šaka-stopalo 1. stupnja definiran je utrnulošću, dizestezijom/parestezijom, žmarcima, bezbolnim otokom ili eritemom šaka i/ili stopala i/ili nelagodom koja ne ometa bolesnika u svakodnevnom aktivnostima.

Sindrom šaka-stopalo 2. stupnja očituje se bolnim eritemom i oticanjem šaka i/ili stopala i/ili nelagodom koja utječe na svakodnevnu aktivnost bolesnika.

Sindrom šaka-stopalo 3. stupnja očituje se vlažnim ljuštenjem, ulceracijom, pojavom mjehurića i jakim boli u šakama i/ili stopalima i/ili izraženim tegobama koje uzrokuju radnu nesposobnost bolesnika i onemogućavaju njegove svakodnevne aktivnosti. Perzistirajući ili težak sindrom šaka-stopalo (2. ili višeg stupnja) može naposljetku dovesti do gubitka otisaka prstiju, što može utjecati na identifikaciju bolesnika. Ako se razvije sindroma šaka-stopalo 2. ili 3. stupnja, liječenje kapecitabinom mora se prekinuti do povlačenja tegoba ili smanjenja njihovog intenziteta na 1. stupanj. Ako se nakon sindroma šaka-stopalo 3. stupnja nastavlja liječenje kapecitabinom, dozu je potrebno smanjiti. Kad se kapecitabin i cisplatin primjenjuju u kombinaciji, ne preporučuje se uzimanje vitamina B6 (piridoksin) za simptomatsko liječenje ili sekundarnu profilaksu sindroma šaka-stopalo jer postoje izvješća da se tako može smanjiti djelotvornost cisplatina. Postoje dokazi o

tome da je dekspantenol djelotvoran za profilaksu sindroma šaka-stopalo u bolesnika liječenih lijekom Xalvobin.

Kardiotoksičnost: Kardiotoksičnost se povezuje s fluoropirimidinskom terapijom i uključuje infarkt miokarda, anginu, disritmije, kardiogeni šok, iznenadnu smrt i elektrokardiografske promjene (uključujući vrlo rijetke slučajeve produljenja QT-interval). Nuspojave mogu biti češće u bolesnika s anamnezom koronarne bolesti. Srčane aritmije (uključujući fibrilaciju ventrikula, torsade de pointes i bradikardiju), angina pectoris, infarkt miokarda, srčano zatajenje i kardiomiopatija zabilježeni su u bolesnika koji su primali kapecitabin. Poseban oprez nužan je u bolesnika s ozbiljnom bolešću srca, aritmijama i anginom pectoris u anamnezi (vidjeti dio 4.8.).

Hipokalcijemija ili hiperkalcijemija: Tijekom liječenja kapecitabinom zabilježena je pojava hipokalcijemije ili hiperkalcijemije. Nužan je oprez u bolesnika s već postojećom hipokalcijemijom ili hiperkalcijemijom (vidjeti dio 4.8.).

Bolest središnjega ili perifernoga živčanog sustava: Nužan je oprez u bolesnika s bolešću središnjega ili perifernoga živčanog sustava, primjerice s metastazama u mozgu ili neuropatijom (vidjeti dio 4.8.).

Šećerna bolest ili poremećaji elektrolita: Nužan je oprez u bolesnika sa šećernom bolešću ili poremećajima elektrolita jer se oni mogu pogoršati tijekom liječenja kapecitabinom.

Antikoagulacijska terapija derivatima kumarina: Tijekom ispitivanja interakcije s jednokratnom dozom varfarina uočeno je značajno povećanje površine ispod krivulje (AUC) (+57%) S-varfarina. Ovi rezultati ukazuju na interakciju koja je vjerojatno posljedica inhibicije izoenzimskog sustava citokroma P450 2C9 kapecitabinom. Bolesnicima koji istodobno primaju kapecitabin i oralnu antikoagulacijsku terapiju derivatima kumarina, nužno je pomno nadzirati antikoagulacijski odgovor (INR ili protrombinsko vrijeme) i u skladu s njim prilagoditi dozu antikoagulansa (vidjeti dio 4.5.).

Brivudin: Brivudin se ne smije primjenjivati istodobno s kapecitabinom. Nakon interakcije ova dva lijeka prijavljeni su smrtni slučajevi. Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja kapecitabinom moraju proći najmanje 4 tjedna, dok se liječenje brivudinom može započeti 24 sata nakon primjene posljednje doze kapecitabina (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Ako se brivudin slučajno primijeni u bolesnika koji se liječe kapecitabinom, potrebno je poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti kapecitabina. Preporučuje se bolesnike odmah hospitalizirati. Potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se spriječile sistemske infekcije i dehidracija.

Oštećenje funkcije jetre: Budući da nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, primjena kapecitabina mora se pomno nadzirati u bolesnika s blago do umjereno narušenom funkcijom jetre, bez obzira ima li bolesnik ili nema jetrene metastaze. Primjenu kapecitabina treba prekinuti ako uzimanje lijeka izazove povećanje vrijednosti bilirubina $>3,0$ x iznad gornje granice normale ili jetrenih aminotransferaza (ALT, AST) $>2,5$ x iznad gornje granice normale. Monoterapija kapecitabinom može se nastaviti kada vrijednosti bilirubina padnu na $\leq 3,0$ x iznad gornje granice normale, odnosno ako vrijednosti jetrenih aminotransferaza padnu na $\leq 2,5$ x iznad gornje granice normale.

Oštećenje bubrežne funkcije: Incidencija nuspojava 3. ili 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u usporedbi s ukupnom populacijom (vidjeti dijelove 4.2. i 4.3.).

Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD deficit):

Aktivnost DPD-a faktor je koji ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2.). Stoga su bolesnici s nedostatkom DPD-a pod povećanim rizikom od toksičnosti povezane s fluoropirimidinima, uključujući, npr. stomatitis, proljev, upalu sluznice, neutropeniju i neurotoksičnost.

Toksičnost povezana s nedostatkom DPD-a obično se javlja tijekom prvog ciklusa liječenja ili nakon povećanja doze.

Potpun nedostatak DPD-a

Potpun nedostatak DPD-a je rijedak (ima ga 0,01 - 0,5% bijelaca). Bolesnici s potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su visokom riziku od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti i ne smiju se liječiti lijekom Xalvobin (vidjeti dio 4.3.).

Djelomičan nedostatak DPD-a

Procjenjuje se da djelomičan nedostatak DPD-a pogađa 3 - 9% pripadnika bijele rase. Bolesnici s djelomičnim nedostatkom DPD-a imaju povećan rizik od teške, a moguće i po život opasne toksičnosti. Radi ograničenja te toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Nedostatak DPD-a parametar je koji treba uzeti u obzir zajedno s drugim rutinskim mjerenjima za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može utjecati na djelotvornost liječenja. Ako ne dođe do ozbiljne toksičnosti, sljedeće se doze mogu povećati uz pomno praćenje.

Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a

Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije uvođenja lijeka Xalvobin unatoč nedoumicama u pogledu optimalne metodologije testiranja prije liječenja. Potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Testiranjem na rijetke mutacije gena *DPYD* prije liječenja mogu se utvrditi bolesnici s nedostatkom DPD-a. Četiri varijante gena *DPYD*: c.1905+1G>A [poznata i kao *DPYD*2A*], c.1679T>G [*DPYD*13*], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 mogu uzrokovati potpuni izostanak ili smanjenje enzimске aktivnosti DPD-a. Druge rijetke varijante također mogu biti povezane s povećanim rizikom od teške ili po život opasne toksičnosti. Poznato je da određene homozigotne i višestruke heterozigotne mutacije u lokusu gena *DPYD* (npr. kombinacije četiri varijante s najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpuni ili gotovo potpuni izostanak enzimске aktivnosti DPD-a.

Bolesnici s određenim heterozigotnim varijantama gena *DPYD* (uključujući varijante c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) imaju povećan rizik od teške toksičnosti kad se liječe fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu *DPYD* kod bolesnika bijele rase iznosi oko 1%, za genotip c.2846A>T učestalost iznosi 1,1%, za c.1236G>A/HapB3 2,6 - 6,3% i za c.1679T>G od 0,07 - 0,1%. Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena *DPYD* u drugim populacijama osim bijelaca su ograničeni. Trenutno se smatra da navedene četiri varijante gena *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) gotovo uopće nisu prisutne u populacijama afričkog (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a preporučuje se mjerenje predterapijskih plazmatskih razina uracila (U), koji je endogeni supstrat za DPD.

Povišene koncentracije uracila prije početka liječenja povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti. Unatoč nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje znače potpuni ili djelomičan nedostatak DPD-a, treba smatrati da vrijednosti uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml ukazuju na djelomičan nedostatak DPD-a i povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da vrijednosti uracila u krvi ≥ 150 ng/ml ukazuju na potpuni nedostatak DPD-a i povezane su s rizikom od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti fluoropirimidina.

Oftalmološke komplikacije: Bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće pojave oftalmoloških komplikacija, poput keratitisa i poremećaja rožnice, osobito ako imaju poremećaje oka u anamnezi. Liječenje poremećaja oka treba započeti prema kliničkoj procjeni.

Teške kožne reakcije: Xalvobin može potaknuti razvoj teških kožnih reakcija poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Primjenu lijeka Xalvobin potrebno je trajno obustaviti u bolesnika koji razvijaju tešku kožnu reakciju tijekom liječenja.

Xalvobin tablete ne smiju se drobiti ni lomiti. U slučaju izlaganja bolesnika ili njegovatelja zdrobljenim ili prelomljenim Xalvobin tabletama mogu se javiti nuspojave (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Interakcije s drugim lijekovima

Brivudin: U literaturi je opisana klinički značajna interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-fluorouracila, tegafura) koja proizlazi iz inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze brivudinom. Ta interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina, može biti smrtonosna. Stoga se brivudin ne smije primjenjivati istodobno s kapecitabinom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja kapecitabinom moraju proći najmanje 4 tjedna. Liječenje brivudinom može se započeti 24 sata nakon posljednje doze kapecitabina.

Supstrati izoenzima 2C9 citokroma P450: Osim s varfarinom, nisu provedena formalna ispitivanja interakcija između kapecitabina i drugih CYP2C9 supstrata. Nužan je oprez kad se kapecitabin primjenjuje istodobno s 2C9 supstratima (npr. fenitoin). Vidjeti također interakcije s kumarinskim antikoagulansima u nastavku i dijelu 4.4.

Kumarinski antikoagulansi: Promijenjeni koagulacijski parametri i/ili krvarenje zabilježeni su u bolesnika koji su kapecitabin uzimali istodobno s kumarinskim antikoagulansima, kao što su varfarin i fenpropakumon. To se događa unutar nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja kapecitabinom, a u nekoliko slučajeva unutar mjesec dana nakon prestanka uzimanja kapecitabina. U jednom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, nakon jednokratne doze varfarina od 20 mg, uzimanje kapecitabina povećalo je AUC S-varfarina za 57% te vrijednosti INR za 91%. Budući da nije bilo utjecaja na metabolizam R-varfarina, ovi rezultati pokazuju da kapecitabin smanjuje djelovanje izoenzima 2C9, ali nema učinka na izoenzime 1A2 i 3A4. U bolesnika koji kapecitabin uzimaju istodobno s kumarinskim antikoagulansima treba redovito pratiti promjene koagulacijskih parametara (protrombinsko vrijeme ili INR) i u skladu s time prilagoditi dozu antikoagulansa.

Fenitoin: Povećana koncentracija fenitoina u plazmi, koja je u pojedinačnim slučajevima dovela do pojave simptoma intoksikacije fenitoinom, zabilježena je tijekom istodobnog uzimanja kapecitabina i fenitoina. U bolesnika koji istodobno uzimaju kapecitabin i fenitoin potrebno je redovito pratiti porast koncentracije fenitoina u plazmi.

Folinatna kiselina/folatna kiselina: Ispitivanje kombinirane primjene kapecitabina i folinatne kiseline pokazalo je da folinatna kiselina nema većeg učinka na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita. Međutim, folinatna kiselina ima učinak na farmakodinamiku kapecitabina i njegova toksičnost može biti

povećana folinatnom kiselinom: najveća podnošljiva doza (MTD – engl. *Maximum Tolerated Dose*) kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a 2000 mg/m² dnevno kad se kapecitabin daje u kombinaciji s folinatnom kiselinom (30 mg oralno dva puta dnevno). Povećana toksičnost može biti važna pri prelasku s 5-FU/LV na protokole koji sadrže kapecitabin. To može biti važno i kod primjene nadomjestaka folatne kiseline zbog deficijencije folata, s obzirom na sličnost između folinatne i folatne kiseline.

Antacidi: Ispitivan je učinak antacida koji sadrže aluminij hidroksid i magnezij hidroksid na farmakokinetiku kapecitabina. Uočeno je blago povećanje koncentracije kapecitabina i jednog metabolita (5'-DFCR) u plazmi. Na ostala tri glavna metabolita (5'-DFUR, 5-FU i FBAL) nije bilo učinka.

Alopurinol: Interakcije s alopurinolom primijećene su za 5-FU, s mogućom smanjenom djelotvornošću 5-FU. Treba izbjegavati istodobnu primjenu alopurinola i kapecitabina.

Interferon alfa: MTD kapecitabina iznosila je 2000 mg/m² dnevno u kombinaciji s interferonom alfa-2a (3 MIU/m² dnevno), u usporedbi s 3000 mg/m² dnevno kad se kapecitabin primjenjivao sam.

Radioterapija: MTD kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a u kombinaciji s radioterapijom kod karcinoma rektuma, MTD kapecitabina iznosi 2000 mg/m² dnevno bilo pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni ili pri uzimanju tijekom 5 dana od ponedjeljka do petka, uz radioterapiju u trajanju od 6 tjedana.

Oksaliplatin: Kod primjene kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom nisu uočene klinički značajne razlike u izloženosti kapecitabinu ili njegovim metabolitima, slobodnoj platini ili ukupnoj platini.

Bevacizumab: Nisu uočeni klinički značajni učinci bevacizumaba na farmakokinetičke parametre kapecitabina ili njegovih metabolita u prisutnosti oksaliplatina.

Interakcije s hranom

U svim kliničkim ispitivanjima bolesnici su bili upućeni da kapecitabin uzimaju najkasnije 30 minuta nakon jela. Budući da se postojeći podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka temelje na primjeni lijeka s hranom, preporučuje se da se kapecitabin uzima s hranom. Primjena s hranom smanjuje brzinu apsorpcije kapecitabina (vidjeti dio 5.2.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene u reproduktivnoj dobi potrebno je savjetovati da tijekom liječenja kapecitabinom izbjegavaju trudnoću. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja kapecitabinom, bolesnici se mora ukazati na moguće štetno djelovanje na fetus. Za vrijeme liječenja mora se koristiti učinkovita metoda kontracepcije i još 6 mjeseci nakon posljednje doze kapecitabina.

S obzirom na genotoksične učinke lijeka, muški bolesnici koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze kapecitabina.

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju kapecitabina u trudnica. Može se pretpostaviti da kapecitabin može štetiti plodu ako se daje trudnicama. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, primjena kapecitabina djelovala je embrioletalno i teratogeno. Ovi nalazi su očekivani učinci derivata fluoropirimidina.

Kapecitabin je kontraindiciran u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kapecitabin u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja kako bi se ocijenio učinak kapecitabina na proizvodnju mlijeka i njegova prisutnost u majčinom mlijeku. U mlijeku ženki miševa u fazi laktacije nađena je znatna količina kapecitabina i njegovih metabolita. Budući da mogući štetni učinci na dojenče nisu poznati, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja kapecitabinom i još 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lijeka Xalvobin na plodnost. U pivotalna ispitivanja kapecitabina žene reproduktivne dobi i muškarci uključeni su samo ako su pristali koristiti neku prihvatljivu metodu kontrole začeća kako bi izbjegli trudnoću tijekom trajanja ispitivanja i određeno vrijeme nakon toga. U ispitivanjima na životinjama uočeni su učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kapecitabin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kapecitabin može uzrokovati omaglicu, umor i mučninu.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil kapecitabina se temelji na podacima od preko 3000 bolesnika koji su liječeni kapecitabinom kao monoterapijom ili kapecitabinom kao dijelom različitih kemoterapijskih protokola, u različitim indikacijama. Ukupni sigurnosni profili monoterapije kapecitabinom su usporedivi u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, metastatskim kolorektalnim karcinomom i adjuvantno liječenih bolesnika s karcinomom debelog crijeva. Vidjeti dio 5.1. radi detalja o najvažnijim studijama, uključujući njihov dizajn i glavne rezultate djelotvornosti.

Najčešće prijavljivane i/ili klinički relevantne nuspojave povezane s terapijom su poremećaji probavnog sustava (posebno proljev, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, stomatitis), sindrom šaka-stopalo (palmarno-plantarna eritrodizestezija), umor, astenija, anoreksija, kardiotoksičnost, pogoršanje bubrežne funkcije kod bolesnika s prethodnim oštećenjem bubrežne funkcije i tromboza/embolija.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje ispitivač smatra da su moguće, vjerojatno ili slabo povezane s primjenom kapecitabina navedene su u Tablici 4 za kapecitabin u monoterapiji i u Tablici 5 za kapecitabin u različitim kemoterapijskim protokolima u različitim indikacijama.

Za klasifikaciju nuspojava prema učestalosti koriste se sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake od tih kategorija učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Monoterapija kapecitabinom:

U Tablici 4 nalazi se popis nuspojava povezanih s primjenom kapecitabina u monoterapiji koji se temelji na združenoj analizi sigurnosnih podataka iz tri glavna ispitivanja na više od 1900 bolesnika (M66001, SO14695, SO14796). Nuspojave su svrstane u odgovarajuće kategorije učestalosti prema ukupnoj incidenciji iz združene analize.

Tablica 4. Sažetak nuspojava povezanih s liječenjem prijavljenih u bolesnika koji su liječeni kapecitabinom kao monoterapijom

| Organski sustav | Vrlo često <i>svi stupnjevi</i> | Često <i>svi stupnjevi</i> | Manje često <i>teške i/ili po život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju medicinski značajnima</i> | Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet) |
|---|--|---|--|---|
| <i>Infekcije i infestacije</i> | - | infekcija herpes virusom, nazofaringitis, infekcija donjeg dišnog sustava | sepsa, infekcija mokraćnog sustava, celulitis, tonzilitis, faringitis, oralna kandidijaza, gripa, gastroenteritis, gljivična infekcija, infekcija, apsces zuba | |
| <i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i> | - | - | lipom | |
| <i>Poremećaj krvi i limfnog sustava</i> | - | neutropenija, anemija | febrilna neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija, povišen INR/produljeno protrombinsko vrijeme | |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> | - | - | preosjetljivost | angioedem (rijetko) |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | anoreksija | dehidracija, gubitak tjelesne težine | šećerna bolest, hipokalijemija, poremećaj apetita, malnutricija, hipertrigliceridemija | |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | - | nesanica, depresija | stanje konfuzije, napad panike, depresivno raspoloženje, smanjeni libido | |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | - | glavobolja, letargija, omaglica, parestezija, disgeuzija | afazija, oštećenje pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, poremećaji osjeta, periferna neuropatija | toksična leukoencefalopatija (vrlo rijetko) |
| <i>Poremećaji oka</i> | - | pojačano suzenje, konjunktivitis, iritacija oka | smanjena oštrina vida, diplopija | stenoza lakrimalnog kanala (rijetko), poremećaji rožnice (rijetko), keratitis |

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| | | | | (rijetko), <i>keratitis punctata</i> (rijetko) |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i> | - | - | vrtočlavlina, bol u uhu | |
| <i>Srčani poremećaji</i> | - | - | nestabilna angina, angina pektoris, ishemija miokarda/infarkt, fibrilacija atrija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije | fibrilacija ventrikula (rijetko), produljenje QT-intervalu (rijetko), Torsade de pointes (rijetko), bradikardija, vazospazam (rijetko) |
| <i>Krvožilni poremećaji</i> | - | tromboflebitis | duboka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, navale vrućine, periferna hladnoća | |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> | - | dispneja, epistaksa, kašalj, rinoreja | plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza, astma, dispneja pri naporu | |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | proljevanje, povraćanje, mučnina, stomatitis, bol u abdomenu | gastrointestinalno krvarenje, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, flatulencija, suha usta | intestinalna opstrukcija, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bol u donjem dijelu abdomena, ezofagitis, nelagoda u abdomenu, gastroezofagealni refluks, kolitis, krv u stolici | |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | - | hiperbilirubinemija, odstupanja u testovima jetrene funkcije | žutica | zatajenje jetre (rijetko), kolestatski hepatitis (rijetko) |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestozije** | osip, alopecija, eritem, suha koža, svrbež, hiperpigmentacija kože, makularni osip, ljuštenje kože, dermatitis, poremećaj pigmentacije, promjene na noktima | mješurici, vrućina kože, osip, urtikarija, fotosenzibilna reakcija, palmarni eritem, oticanje lica, purpura, sindrom radijacijskog dermatitisa („ <i>radiation recall</i> “) | kožni lupus eritematozus (rijetko), teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize (vrlo rijetko) (vidjeti dio 4.4.) |
| <i>Poremećaji mišićno-</i> | - | bol u udovima, bol u leđima, | oticanje zglobova, bol u kostima, bol u licu, | |

| | | | | |
|--|----------------|--|--|--|
| <i>koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> | | artralgija | ukočenost mišića i zglobova, mišićna slabost | |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> | - | - | hidronefroza, urinarna inkontinencija, hematurija, nokturija, porast vrijednosti kreatinina u krvi | |
| <i>Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki</i> | - | - | vaginalno krvarenje | |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> | umor, astenija | vrućica, periferni edem, malaksalost, bol u prsima | edemi, zimica, bolest nalik gripi, tresavica, povišena tjelesna temperatura | |

**Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, perzistirajući ili težak sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske može naposljetku dovesti do gubitka otisaka prstiju (vidjeti dio 4.4.).

Kapecitabin u kombiniranom liječenju:

U Tablici 5 nalazi se popis nuspojava povezanih s primjenom kapecitabina u različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama, koji se temelji na sigurnosnim podacima dobivenim na više od 3000 bolesnika. Nuspojave su svrstane u odgovarajuće kategorije ukupne učestalosti (vrlo često ili često) prema najvećoj incidenciji primijećenoj u bilo kojem od glavnih ispitivanja i navode se samo ako su **dodatno** primijećene uz one već zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili ako je njihova **učestalost veća** u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom (vidjeti Tablicu 4). Manje česte nuspojave koje su prijavljene kod kapecitabina u kombiniranoj terapiji u skladu su s nuspojavama prijavljenim kod monoterapije kapecitabinom ili prijavljenima kod monoterapije lijekom koji se može primjenjivati u kombinaciji s kapecitabinom (kombinacijski lijek) (u literaturi i/ili odgovarajućim sažecima opisa svojstava lijeka).

Neke od nuspojava su reakcije koje se često viđaju pri primjeni kombinacijskog lijeka (npr. periferna senzorna neuropatija kod docetaksela ili oksaliplatina, hipertenzija kod bevacizumaba); ipak pogoršanje istih zbog uzimanja kapectabina se ne može isključiti.

Tablica 5. Sažetak povezanih nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombiniranom liječenju, a koje su **dodatno** primijećene uz one već zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili su se javljale s **većom učestalošću** od onih kod monoterapije kapecitabinom.

| Organski sustav | Vrlo često svi stupnjevi | Često svi stupnjevi | Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet) |
|--------------------------------|---------------------------------|---|---|
| <i>Infekcije i infestacije</i> | - | herpes zoster, infekcija mokraćnog sustava, oralna kandidijaza, infekcija gornjeg dišnog sustava, rinitis, gripa, [†] infekcija, oralni herpes | |

| | | | |
|--|---|--|--|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> | +neutropenija, +leukopenija, +anemija, +febrilna neutropenija, trombocitopenija | depresija koštane srži, +febrilna neutropenija | |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> | - | preosjetljivost | |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | smanjeni apetit | hipokalijemija, hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hipokalcijemija, hiperglikemija | |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | - | poremećaji spavanja, anksioznost | |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | parestezija, dizestezija, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, disgeuzija, glavobolja | neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosjetljivosti, hipoestezija | |
| <i>Poremećaji oka</i> | pojačano suzenje | poremećaji vida, suhoća oka, bol u oku, oštećenje vida, zamagljen vid | |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i> | - | tinitus, oslabljen sluh | |
| <i>Srčani poremećaji</i> | - | fibrilacija atrija, ishemija miokarda/infarkt | |
| <i>Krvožilni poremećaji</i> | edem donjih udova, hipertenzija, +embolija i tromboza | crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija, hipertenzivna kriza, navale vrućine, flebitis | |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> | grlobolja, dizestezija ždrijela | štucavica, faringolaringealna bol, disfonija | |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | konstipacija, dispepsija | krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, ulceracije usne šupljine, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u usnoj šupljini, disfagija, rektalno krvarenje, bol u donjem dijelu abdomena, oralna dizestezija, oralna parestezija, oralna hipoestezija, nelagoda u abdomenu | |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | - | poremećena funkcija jetre | |

| | | | |
|---|--|--|---|
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | alopecija, promjene na noktima | hiperhidroza, eritematozni osip, urtikarija, noćno znojenje | |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> | mialgija, artralgijski bol u ekstremitetima | bol u čeljusti, spazam mišića, trizmus, slabost mišića | |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> | - | hematurija, proteinurija, snižen klirens kreatinina, dizurija | akutno zatajenje bubrega kao posljedica dehidracije (rijetko) |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> | hiperpireksija, slabost, ⁺ letargija, intolerancija na promjene temperature okoline | upala sluznica, bol u ekstremitetima, bol, zimica, bol u prsima, bolest nalik gripi, ⁺ vrućica, reakcije na infuziju, reakcije na mjestu injiciranja, bol na mjestu davanja infuzije, bol na mjestu injiciranja | |
| <i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i> | - | kontuzija | |

⁺ Za svaki pojam učestalost se temeljila na nuspojavama svih stupnjeva. Za pojmove označene s "+", učestalost se temeljila na nuspojavama 3.-4. stupnja. Nuspojave su svrstane prema najvišoj incidenciji zabilježenoj u bilo kojem od glavnih ispitivanja kombinacijske terapije.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom šaka-stopalo (vidjeti dio 4.4.)

Za dozu kapecitabina od 1250 mg/m² koja je primijenjena dvaput dnevno od 1. do 14. dana ciklusa svaka 3 tjedna učestalost od 53% do 60% svih stupnjeva sindroma šaka-stopalo uočena je u ispitivanjima monoterapije kapecitabinom (ispitivanjima adjuvantne terapije u bolesnika s karcinomom debelog crijeva, terapije bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom i terapije karcinoma dojke), a učestalost od 63% uočena je u skupini liječenoj kombinacijom kapecitabina i docetaksela zbog metastatskog karcinoma dojke. Za dozu kapecitabina od 1000 mg/m² koja je primijenjena dva puta dnevno od 1. i 14. dana svaka 3 tjedna učestalost od 22% do 30% svih stupnjeva sindroma šaka-stopalo uočena je u ispitivanjima kombinirane terapije kapecitabinom.

Meta-analiza 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom ili kapecitabinom u različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama (karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom, karcinom želuca, karcinom dojke), pokazala je da se sindrom šaka-stopalo (svi stupnjevi) razvio u 2066 (43%) bolesnika nakon medijana vremena od 239 [95% CI 201; 288] dana od početka liječenja kapecitabinom. U svim ispitivanjima sljedeći nezavisni čimbenici su bili statistički značajno povezani s povećanim rizikom razvoja sindroma šaka-stopalo: povećana početna doza kapecitabina (u gramima), smanjena kumulativna doza kapecitabina (0,1*kg), povećanje intenziteta relativne doze u prvih šest tjedana, produženje liječenja u ispitivanju (tjedni), starija životna dob (u intervalima od 10 godina), ženski spol i dobar ECOG status na početku liječenja (0 naprema ≥1).

Proljev (vidjeti dio 4.4.)

Kapecitabin može inducirati pojavu proljeva, što je uočeno u najviše 50% bolesnika.

Rezultati meta-analize 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom su pokazali da su u svim ispitivanjima slijedeći nezavisni čimbenici bili statistički značajno povezani s povećanim rizikom pojave proljeva: povećana početna doza kapecitabina (u gramima), produženje liječenja u ispitivanju (tjedni), starija životna dob (u intervalima od 10 godina) i ženski spol. Sljedeći nezavisni čimbenici bili su statistički značajno povezani sa smanjenim rizikom pojave proljeva: povećana kumulativna doza kapecitabina (0,1*kg) i povećanje intenziteta relativne doze u prvih šest tjedana.

Kardiotoksičnost (vidjeti dio 4.4.)

Uz nuspojave opisane u Tablicama 4 i 5, sljedeće nuspojave s incidencijom manjom od 0,1% su bile povezane s uporabom kapecitabina kao monoterapije, temeljeno na analizi združenih podataka o kliničkoj sigurnosti primjene iz 7 kliničkih ispitivanja na 949 bolesnika (2 faze III i 5 faza II kliničkih ispitivanja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom i metastatskim karcinomom dojke): kardiomiopatija, zatajenje srca, iznenadna smrt i ventrikularne ekstrasistole.

Encefalopatija

Uz nuspojave opisane u Tablicama 4 i 5 te temeljeno na gore navedenoj analizi združenih podataka o kliničkoj sigurnosti primjene iz 7 kliničkih ispitivanja, encefalopatija je također bila povezana s uzimanjem kapecitabina u monoterapiji, s incidencijom manjom od 0,1%.

Izlaganje zdrobljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina

Prilikom izlaganja zdrobljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina prijavljene su sljedeće nuspojave: iritacija oka, oticanje oka, kožni osip, glavobolja, parestezija, proljev, mučnina, iritacija želuca i povraćanje.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (vidjeti dio 4.2.)

Analiza podataka o sigurnosti primjene kod bolesnika starih 60 i više godina liječenih monoterapijom kapecitabinom i analiza bolesnika liječenih kombinacijom kapecitabina i docetaksela, pokazala je povećanje incidencije nuspojava 3. i 4. stupnja povezanih s terapijom i ozbiljnih nuspojava povezanih s terapijom, u usporedbi s bolesnicima mlađim od 60 godina. Bolesnici stari 60 i više godina koji su liječeni kombinacijom kapecitabina i docetaksela češće su prekidali liječenje zbog nuspojava u usporedbi s bolesnicima mlađim od 60 godina.

Rezultati meta-analize 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom, pokazali su da je u svim ispitivanjima starija životna dob (u intervalima od 10 godina) statistički značajno povezana s povećanim rizikom razvoja sindroma šaka-stopalo i proljeva te sa smanjenim rizikom razvoja neutropenije.

Spol

Rezultati meta-analize 14 kliničkih ispitivanja sa više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom pokazali su da je u svim ispitivanjima zajedno ženski spol statistički značajno povezan s povećanim rizikom razvoja sindroma šaka-stopalo i proljeva te sa smanjenim rizikom razvoja neutropenije.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2., 4.4. i 5.2.)

Analiza sigurnosnih podataka kod bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom (kolorektalni karcinom) s postojećim oštećenjem bubrežne funkcije, pokazala je višu incidenciju s terapijom povezanih nuspojava 3. i 4. stupnja u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom (36% kod bolesnika bez oštećenja bubrežne funkcije n=268 nasuprot 41% kod blagog oštećenja bubrežne funkcije n=257 i 54% kod umjerenog oštećenja bubrežne funkcije n=59) (vidjeti dio 5.2.). Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije imali su povećanu stopu smanjenja doze (44%) naprema 33% i 32% kod bolesnika bez oštećenja ili s blagim

oštećenjem bubrežne funkcije i češće su prekidali terapiju (21% tijekom prva dva ciklusa) nasuprot 5% i 8% kod bolesnika bez oštećenja ili s blagim oštećenjem bubrežne funkcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Predoziranje

Akutno predoziranje očituje se mučninom, povraćanjem, proljevom, mukozitisom, gastrointestinalnom iritacijom i krvarenjem te depresijom koštane srži. Liječenje predoziranja uključuje sve uobičajene terapijske i potporne medicinske intervencije koje su usmjerene prema uklanjanju postojećih kliničkih simptoma i prevenciji mogućih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (citostatici), antimetaboliti
ATK oznaka: L01BC06

Kapecitabin je necitotoksični fluoropirimidin karbamat, koji djeluje kao oralno primijenjeni prethodnik citotoksične čestice 5-fluorouracila (5-FU). Kapecitabin se aktivira u nekoliko enzimskih koraka (vidjeti dio 5.2.). Enzim uključen u završnu konverziju u 5-FU, timidin fosforilaza (ThyPase), nađen je u tumorskome tkivu, ali i u zdravim tkivima, iako obično u nižoj razini. Na ksenograftskim modelima humanog karcinoma kapecitabin je pokazao sinergistički učinak u kombinaciji s docetakselom, što se može dovesti u vezu s povećanjem aktivnosti timidin fosforilaze uzrokovane docetakselom.

Postoje dokazi da u anaboličkom putu metabolizam 5-FU blokira reakciju metilacije deoksiuridilne kiseline u timidilnu kiselinu, interferirajući tako sa sintezom deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Ugradnja 5-FU dovodi do inhibicije sinteze RNK i proteina. Budući da su DNK i RNK nužne za diobu i rast stanice, učinak 5-FU može stvoriti nedostatak timidina što izaziva poremećaj rasta i smrt stanice. Učinci gubitka DNK i RNK najuočljiviji su na onim stanicama koje se najbrže dijele i koje brže metaboliziraju 5-FU.

Karcinom debelog crijeva i kolorektalni karcinom:

Monoterapija kapecitabinom u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog, kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) podržavaju primjenu kapecitabina u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom debelog crijeva (ispitivanje XACT; M66001). U tom ispitivanju 1987 bolesnika randomizirano je na liječenje kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna nakon čega slijedi jednotjedna pauza, primijenjeno kao 3-tjedni ciklusi u razdoblju od 24 tjedna) ili 5-FU i leukovorinom (Mayo protokol: 20 mg/m² leukovorina i.v. i 425 mg/m² 5-FU u i.v. bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana u razdoblju od 24 tjedna). Kapecitabin je bio najmanje jednako učinkovit kao 5-FU/LV i.v. prema analizi preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika liječenih po protokolu (omjer rizika 0,92; 95% interval pouzdanosti (CI) 0,80-1,06). U cjelokupnoj randomiziranoj populaciji testovi za utvrđivanje razlike između kapecitabina i 5-FU/LV u preživljenju bez znakova bolesti i ukupnom preživljenju pokazali su omjere rizika od 0,88 (95% CI 0,77-1,01; p = 0,068), odnosno 0,86 (95%,

CI 0,74-1,01; $p = 0,060$). Medijan vremena praćenja u vrijeme analize iznosio je 6,9 godina. Multivarijantna Cox analiza pokazala je superiornost kapecitabina u odnosu na bolus primjenu 5-FU/LV. Sljedeći čimbenici bili su prethodno specificirani u statističkoj analizi uključivanja u model: dob, vrijeme od kirurškog zahvata do randomizacije, spol, početna razina CEA (karcinoembrionalni antigen), status limfnih čvorova na početku i zemlja porijekla. U cjelokupnoj randomiziranoj populaciji kapecitabin se pokazao superiornijim u odnosu na 5-FU/LV u preživljenju bez znakova bolesti (omjer rizika 0,849; 95% CI: 0,739- 0,976; $p = 0,0212$), kao i u sveukupnom preživljenju (omjer rizika 0,828; 95% CI: 0,705 - 0,971; $p = 0,0203$).

Kombinirana terapija u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom debelog crijeva (ispitivanje NO16968). U tom ispitivanju 944 bolesnika randomizirano je na liječenje kapecitabinom u 3-tjednim ciklusima tijekom 24 tjedna (1000 mg/m^2 dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi jednotjedna pauza) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m^2 u intravenskoj infuziji kroz 2 sata prvog dana ciklusa, svaka 3 tjedna); 942 bolesnika randomizirano je za liječenje bolusom 5-FU i leukovorinom. Primarnom analizom preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje XELOX se pokazao značajno superiornijim u odnosu na 5-FU/LV (omjer rizika 0,80; 95% CI=[0,69; 0,93]; $p=0,0045$). Trogodišnja stopa preživljenja bez znakova bolesti bila je 71% za XELOX nasuprot 67% za 5-FU/LV. Analiza sekundarnih mjera ishoda ispitivanja, preživljenje bez znakova povrata bolesti potvrđuje te rezultate s omjerom rizika od 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; $p=0,0024$) za XELOX u odnosu na 5-FU/LV. XELOX je pokazao trend prema poboljšanju ukupnog preživljenja uz omjer rizika od 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; $p=0,1486$), što znači 13%-tno smanjenje rizika od smrti. Petogodišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 78% za XELOX nasuprot 74% za 5-FU/LV. Podaci o djelotvornosti temelje se na medijanu vremena praćenja od 59 mjeseci za ukupno preživljenje i 57 mjeseci za preživljenje bez znakova bolesti. Stopa prekida terapije zbog nuspojava bila je viša u skupini koja je primala XELOX kombiniranu terapiju (21%) u usporedbi sa skupinom koja je primala 5-FU/LV monoterapiju (9%) u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje.

Monoterapija kapecitabinom u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci dobiveni iz dva jednako dizajnirana, multicentrična, randomizirana i kontrolirana klinička ispitivanja faze III (SO14695; SO14796) podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tim je ispitivanjima skupina od 603 bolesnika randomizirana za liječenje kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedio 1 tjedan pauze, u ciklusima od 3 tjedna). Skupina od 604 bolesnika randomizirana je za liječenje 5-FU i leukovorinom (Mayo protokol: 20 mg/m^2 leukovorina i.v. i zatim 425 mg/m^2 5-FU i.v. u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (prema prosudbi ispitivača) bio je 25,7% (kapecitabin) nasuprot 16,7% (Mayo protokol), $p < 0,0002$. Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 140 dana (kapecitabin) u odnosu na 144 dana (Mayo protokol). Medijan preživljenja iznosio je 392 dana (kapecitabin) u odnosu na 391 dan (Mayo protokol). Za sada nema usporednih podataka između monoterapije kapecitabinom i kombinacijskih protokola u prvoj liniji liječenja kolorektalnog karcinoma.

Kombinirana terapija u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO16966) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: prvog (inicijalnog) dijela u kojem je 634 bolesnika bilo randomizirano u dvije terapijske skupine, jedna skupina bila je uključena u XELOX protokol, a druga u FOLFOX-4 protokol i naknadnog 2x2 faktorijalnog dijela u kojem je 1401 bolesnik randomiziran u jednu od četiri različite terapijske skupine: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bevacizumab i FOLFOX-4 i bevacizumab. Protokoli liječenja su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6 Protokoli liječenja u ispitivanju N016966 (mCRC)

| | Liječenje | Početna doza | Raspored |
|--|-------------------------|---|---|
| FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + bevacizumab | oksaliplatin | 85 mg/m ² i.v. 2 sata | oksaliplatin prvog dana, svaka 2 tjedna |
| | leukovorin | 200 mg/m ² i.v. 2 sata | leukovorin prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna |
| | 5-flourouracil | i.v. bolus 400 mg/m ² , nakon kojeg slijedi 600 mg/m ² i.v. 22 sata | i.v. bolus/infuzija 5-flourouracila, prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna |
| | placebo ili bevacizumab | 5 mg/kg i.v. 30-90 min | prvog dana, prije FOLFOX-4 protokola, svaka 2 tjedna |
| XELOX ili XELOX + bevacizumab | oksaliplatin | 130 mg/m ² i.v. 2 sata | oksaliplatin prvog dana, svaka 3 tjedna |
| | kapecitabin | 1000 mg/m ² oralno dvaput dnevno | kapecitabin oralno dva puta dnevno tijekom 2 tjedna (nakon čega slijedi 1 tjedan pauze) |
| | placebo ili bevacizumab | 7,5 mg/kg i.v. 30-90 min | prvog dana, prije XELOX protokola, svaka 3 tjedna |
| 5-flourouracil: intravenska bolus injekcija neposredno nakon leukovorina | | | |

Utvrđeno je da liječenje XELOX protokolom nije manje učinkovito u odnosu na liječenje FOLFOX-4 protokolom kad se uspoređuje preživljenje bez progresije bolesti u populaciji pogodnih bolesnika i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti Tablicu 7). Rezultati ispitivanja također pokazuju da je XELOX protokol ekvivalentan FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 7). Usporedba XELOX protokola s bevacizumabom u odnosu na FOLFOX-4 protokol s bevacizumabom bila je unaprijed definirana istraživačka analiza. Kod usporedbe tih liječenih podgrupa, XELOX protokol s bevacizumabom bio je sličan FOLFOX-4 protokolu s bevacizumabom u pogledu preživljenja bez progresije bolesti (omjer rizika 1,01; 97,5% CI 0,84-1,22). Medijan praćenja u vrijeme primarnih analiza u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bio je 1,5 godinu. Podaci iz analiza nakon još jedne dodatne godine praćenja također su sadržani u Tablici 7. No, analiza preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja nije potvrdila rezultate općenite analize preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja: omjer rizika XELOX protokola u odnosu na FOLFOX-4 protokol iznosio je 1,24 s 97,5% CI 1,07 - 1,44. Iako analize osjetljivosti pokazuju da razlike u rasporedu protokola i odabiru vremena za procjenu tumorskog učinka utječu na analizu preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja, potpuno objašnjenje tog rezultata nije poznato.

Tablica 7 Ključni rezultati djelotvornosti iz analize o neinferiornosti u ispitivanju N016966

| PRIMARNA ANALIZA | | | |
|---|---|---|----------------------------|
| 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) | |
| Populacija | Medijan vremena do pojave događaja (dani) | | omjer rizika (97,5% CI) |
| Parametar: preživljenje bez progresije bolesti | | | |
| EPP | 241 | 259 | 1,05 (0,94; 1,18) |
| ITT | 244 | 259 | 1,04 (0,93; 1,16) |
| Parametar: ukupno preživljenje | | | |
| EPP | 577 | 549 | 0,97 (0,84; 1,14) |
| ITT | 581 | 553 | 0,96 (0,83; 1,12) |

| DODATNA GODINA PRAĆENJA | | | |
|---|--|-----|------------------------------------|
| Populacija | Medijan vremena do pojave događaja (dani) | | omjer rizika (97,5% CI) |
| Parametar: preživljenje bez progresije bolesti | | | |
| EPP | 242 | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ITT | 244 | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| Parametar: ukupno preživljenje | | | |
| EPP | 600 | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ITT | 602 | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

*EPP= populacija pogodnih bolesnika; **ITT=populacija bolesnika s namjerom liječenja

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju faze III (CAIRO) ispitivani su učinci primjene kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m² u trajanju od 2 tjedna svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 820 bolesnika randomizirano je u dvije skupine za primanje sekvencijske terapije (n = 410) ili kombinirane terapije (n = 410). Sekvencijska terapija sastojala se od liječenja kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) kao prvom linijom liječenja, liječenja irinotekanom (350 mg/m² 1. dana) u drugoj liniji i na kraju od liječenja kombinacijom kapecitabina (1000 mg/m² dva puta dnevno tijekom 14 dana) i oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) u trećoj liniji liječenja. Kombinirana terapija sastojala se od liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) u kombinaciji s irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI protokol) u prvoj liniji liječenja, a zatim od liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) i oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) u drugoj liniji liječenja. Svi ciklusi liječenja primjenjivali su se u intervalima od 3 tjedna. U prvoj liniji liječenja medijan vremena preživljenja bez progresije bolesti u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje iznosio je 5,8 mjeseci (95% CI, 5,1 - 6,2 mjeseci) za monoterapiju kapecitabinom i 7,8 mjeseci (95% CI 7,0-8.3 mjeseci; p=0,0002) za XELIRI protokol. Međutim, ovo je bilo povezano s povećanom incidencijom gastrointestinalne toksičnosti i neutropenije tijekom prvolinijskog liječenja XELIRI protokolom (26% uz XELIRI protokol i 11% kod prvolinijskog liječenja kapecitabinom).

XELIRI protokol uspoređen je s kombinacijom 5-FU + irinotekan (FOLFIRI protokol) u tri randomizirana ispitivanja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. XELIRI protokol obuhvaćao je primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m² dvaput dnevno od 1. do 14. dana trodnevnog ciklusa u kombinaciji s irinotekanom u dozi od 250 mg/m² 1. dana. U najvećem su ispitivanju (BICC-C) bolesnici randomizirani da otvoreno primaju FOLFIRI protokol (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) ili XELIRI protokol (n=141), a dodatno su randomizirani na dvostruko slijepo liječenje celekoksibom ili placebo. Medijan PFS-a iznosio je 7,6 mjeseci za FOLFIRI, 5,9 mjeseci za mIFL (p=0,004 za usporedbu s FOLFIRI protokolom) i 5,8 mjeseci za XELIRI (p=0,015). Medijan OS-a bio je 23,1 mjesec za FOLFIRI, 17,6 mjeseci za mIFL (p=0,09) te 18,9 mjeseci za XELIRI (p=0,27). U bolesnika liječenih XELIRI protokolom zabilježena je znatno veća gastrointestinalna toksičnost u usporedbi s FOLFIRI protokolom (proljeva u 48% bolesnika koji su primali XELIRI i 14% onih koji su primali FOLFIRI).

U ispitivanju EORTC bolesnici su randomizirani da otvoreno primaju protokole FOLFIRI (n=41) ili XELIRI (n=44) te dodatno randomizirani na dvostruko slijepo liječenje celekoksibom ili placebo. Medijani preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljenja (OS) bili su kraći kod primjene XELIRI protokola u odnosu na FOLFIRI (PFS 5,9 naspram 9,6 mjeseci, a OS 14,8 naspram 19,9 mjeseci), a uz to su prijavljene znatno veće stope proljeva u bolesnika koji su primali XELIRI protokol (41% XELIRI, 5.1% FOLFIRI).

U ispitivanju koje su objavili Skof i sur., bolesnici su randomizirani da primaju protokole FOLFIRI ili XELIRI. Ukupna stopa odgovora iznosila je 49% u skupini koja je primala XELIRI protokol i 48% u skupini koja je primala FOLFIRI protokol (p=0,76). Na kraju liječenja 37% bolesnika koji su primali XELIRI i 26% bolesnika koji su primali FOLFIRI nisu imali znakova bolesti (p=0,56). Toksičnost je bila podjednaka kod

oba režima liječenja, uz izuzetak neutropenije koja je prijavljena češće u bolesnika liječenih FOLFIRI protokolom.

Montagnani i sur. iskoristili su rezultate triju gore navedenih ispitivanja kako bi proveli sveukupnu analizu randomiziranih ispitivanja u kojima se uspoređivala primjena protokola liječenja FOLFIRI i XELIRI u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma. Liječenje protokolom FOLFIRI povezano je sa značajnim smanjenjem rizika od progresije bolesti (HR: 0,76; 95% CI: 0,62-0,95; $p < 0,01$), što je dijelom posljedica slabe podnošljivosti XELIRI protokola.

Podaci iz randomiziranog kliničkog ispitivanja (Souglakos i sur., 2012) u kojem se uspoređivalo liječenje protokolom FOLFIRI i bevacizumabom s protokolom XELIRI i bevacizumabom nisu pokazali značajne razlike u PFS-u i OS-u između ta dva režima liječenja. Bolesnici su randomizirani da primaju ili FOLFIRI + bevacizumab (skupina A, $n=167$) ili XELIRI + bevacizumab (skupina B, $n=166$). U skupini B je XELIRI protokol obuhvaćao primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 14 dana uz primjenu irinotekana u dozi od 250 mg/m^2 1. dana. Medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosio je 10,0 mjeseci za FOLFIRI-Bev i 8,9 mjeseci za XELIRI-Bev ($p=0,64$), medijan ukupnog preživljenja 25,7 odnosno 27,5 mjeseci ($p=0,55$), a stope odgovora 45,5% odnosno 39,8% ($p=0,32$). Bolesnici liječeni protokolom XELIRI i bevacizumabom prijavili su značajno veću incidenciju proljeva, febrilne neutropenije i sindroma šaka-stopalo nego bolesnici koji su primali FOLFIRI i bevacizumab, uz značajno više odgoda liječenja, smanjenja doze i prekida liječenja.

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m^2 u trajanju od 2 tjedna svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom kao prve linije liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 120 bolesnika randomizirano je za liječenje modificiranim XELIRI protokolom, koji je obuhvaćao kapecitabin (800 mg/m^2 dvaput dnevno u trajanju od dva tjedna, nakon čega slijedi stanika od 7 dana), irinotekan (200 mg/m^2 kao infuzija u trajanju od 30 minuta 1. dana svaka 3 tjedna) i bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dana svaka 3 tjedna). 127 bolesnika je randomizirano za liječenje kapecitabinom (1000 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega slijedi stanika od 7 dana), oksaliplatinom (130 mg/m^2 kao dvosatna infuzija 1. dana svaka 3 tjedna) i bevacizumabom ($7,5 \text{ mg/kg}$ kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dana svaka 3 tjedna). Odgovori na liječenje nakon razdoblja praćenja studijske populacije u srednjem trajanju od 26,2 mjeseca prikazani su ispod:

Tablica 8 Ključni podaci o djelotvornosti ispitivanja AIO KRK

| | XELOX + bevacizumab (ITT: N=127) | Modificiran XELIRI+ bevacizumab (ITT: N= 120) | Omjer hazarda 95% CI P-vrijednost |
|--|--|---|---|
| Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci | | | |
| ITT | 76% | 84% | - |
| 95% CI | 69 - 84% | 77 - 90% | |
| Medijan preživljavanja bez progresije bolesti | | | |
| ITT | 10.4 mjeseca | 12.1 mjesec | 0.93 |
| 95% CI | 9.0 - 12.0 | 10.8 - 13.2 | 0.82 - 1.07 P=0.30 |
| Medijan ukupnog preživljavanja | | | |
| ITT | 24.4 mjeseca | 25.5 mjeseci | 0.90 |
| 95% CI | 19.3 - 30.7 | 21.0 - 31.0 | 0.68 - 1.19 P=0.45 |

Kombinirana terapija u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO16967) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tom je ispitivanju 627 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su liječeni irinotekanom u kombinaciji s protokolom s fluoropirimidinom u prvoj liniji liječenja, randomizirano u skupine liječene XELOX protokolom ili FOLFOX-4 protokolom. Raspored primjene lijeka za XELOX protokol i FOLFOX-4 protokol (bez dodatka placeba ili bevacizumaba) prikazan je u Tablici 6. Rezultati su pokazali da XELOX protokol nije manje djelotvoran od FOLFOX-4 protokola u pogledu preživljenja bez progresije bolesti u populaciji po protokolu i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti Tablicu 9). Rezultati također pokazuju da je XELOX protokol jednako učinkovit FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 9). Medijan praćenja u vrijeme primarnih analiza u populaciji bolesnika s namjerom liječenja bio je 2,1 godinu; podaci iz analiza nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja također su sadržani u Tablici 9.

Tablica 9 Ključni rezultati djelotvornosti iz analize neinferiornosti u ispitivanju NO16967

| PRIMARNA ANALIZA | | | |
|---|--|---|-------------------|
| XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313) | | FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314) | |
| Populacija | Medijan vremena do pojave događaja (dani) | omjer rizika (95% CI) | |
| Parametar: preživljenje bez progresije bolesti | | | |
| PPP | 154 | 168 | 1,03 (0,87; 1,24) |
| ITT | 144 | 146 | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parametar: ukupno preživljenje | | | |
| PPP | 388 | 401 | 1,07 (0,88; 1,31) |
| ITT | 363 | 382 | 1,03 (0,87; 1,23) |
| DODATNIH 6 MJESECI PRAĆENJA | | | |
| Populacija | Medijan vremena do pojave događaja (dani) | omjer rizika (95% CI) | |
| Parametar: preživljenje bez progresije bolesti | | | |
| PPP | 154 | 166 | 1,04 (0,87; 1,24) |
| ITT | 143 | 146 | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Parametar: ukupno preživljenje | | | |
| PPP | 393 | 402 | 1,05 (0,88; 1,27) |
| ITT | 363 | 382 | 1,02 (0,86; 1,21) |

*PPP= populacija po protokolu; **ITT=populacija bolesnika predviđenih za liječenje

Uznappedovali karcinom želuca

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca (ML17032). U tom je ispitivanju 160 bolesnika randomizirano na liječenje kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi pauza od 7 dana) i cisplatinom (80 mg/m² u obliku dvosatne infuzije svaka tri tjedna). Ukupno 156 bolesnika randomizirano je za liječenje s 5-FU (800 mg/m² dnevno, kontinuirana infuzija od prvog do petog dana svaka tri tjedna) i cisplatinom (80 mg/m² u obliku dvosatne infuzije 1. dan, svaka tri tjedna). Kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom nije bio inferioran prema kombinaciji 5-FU i cisplatinu s obzirom na preživljenje bez znakova progresije bolesti u analizi prema protokolu (omjer rizika 0,81; 95% CI 0,63-1,04). Medijan preživljenja bez znakova progresije bolesti bio je 5,6 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatinu) u odnosu na 5,0 mjeseci (kombinacija 5-FU i

cisplatina). Omjer rizika za trajanje preživljenja (ukupno preživljenje) bio je sličan omjeru rizika preživljenja bez progresije bolesti (omjer rizika 0,85; 95% CI 0,64-1,13). Medijan preživljenja iznosio je 10,5 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatina) u odnosu na 9,3 mjeseca (kombinacija 5-FU i cisplatina).

Podaci iz randomiziranog, multicentričnog kliničkog ispitivanja faze III provedenog radi usporedbe kapecitabina s 5-FU i oksaliplatinom u bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca (REAL-2). U to je ispitivanje slučajnim odabirom uključeno 1002 bolesnika u faktorijskom dizajnu 2x2 u jednu od sljedeće četiri skupine:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dana, svaka 3 tjedna), cisplatin (60 mg/m² kao dvosatna infuzija 1. dan, svaka 3 tjedna) i 5-FU (200 mg/m² dnevno u obliku kontinuirane infuzije putem centralnog venskog katetera)
- ECX: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dan, svaka 3 tjedna), cisplatin (60 mg/m² kao dvosatna infuzija 1. dan, svaka 3 tjedna) i kapecitabin (625 mg/m² dvaput dnevno bez pauze)
- EOF: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dan, svaka 3 tjedna), oksaliplatin (130 mg/m² kao dvosatna infuzija 1. dan svaka 3 tjedna) i 5-FU (200 mg/m² dnevno u obliku kontinuirane infuzije putem centralnog venskog katetera)
- EOX: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dan, svaka 3 tjedna), oksaliplatin (130 mg/m² kao dvosatna infuzija 1. dan, svaka 3 tjedna) i kapecitabin (625 mg/m² dvaput dnevno bez pauze)

Analize osnovnih parametara djelotvornosti u populaciji prema protokolu pokazale su da liječenje kapecitabinom u usporedbi s protokolima koji sadrže 5-FU (omjer rizika 0,86; 95% CI 0,8-0,99) i liječenje oksaliplatinom u usporedbi s protokolima koji sadrže cisplatin (omjer rizika 0,92; 95% CI 0,80-1,1) nije lošije. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 10,9 mjeseci za protokole koji sadrže kapecitabin i 9,6 mjeseci za protokole koji sadrže 5-FU. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 10,0 mjeseci za protokole koji sadrže cisplatin i 10,4 mjeseca za protokole koji sadrže oksaliplatin.

Kapecitabin je također u kombinaciji s oksaliplatinom primijenjen u liječenju uznapredovalog karcinoma želuca. Ispitivanja s kapecitabinom u monoterapiji pokazuju da kapecitabin ima učinak na uznapredovali karcinom želuca.

Karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom i uznapredovali karcinom želuca: meta-analiza

Meta-analiza šest kliničkih ispitivanja (ispitivanja SO14695, SO14796, M66001, N016966, N016967, M17032) podržava zamjenu 5-FU kapecitabinom u monoterapiji i kombiniranoj terapiji karcinoma probavnog sustava. Analiza združenih podataka obuhvatila je 3097 bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržavali kapecitabin i 3074 bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržavali 5-FU. Medijan ukupnog vremena preživljenja iznosio je 703 dana (95% CI: 671; 745) u bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržavali kapecitabin i 683 dana (95% CI: 646; 715) u bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržavali 5-FU. Omjer rizika za ukupno preživljenje bio je 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0489), što pokazuje da terapijski protokoli koji sadrže kapecitabin nisu inferiorni u odnosu na terapijske protokole koji sadrže 5-FU.

Karcinom dojke

Kombinirana terapija kapecitabinom i docetakselom u lokalno uznapredovalom ili metastatskom karcinomu dojke

Podaci dobiveni iz jednog multicentričnog, randomiziranog i kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III podržavaju uporabu kapecitabina u kombinaciji s docetakselom u liječenju bolesnica s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspješne citotoksične kemoterapije koja je uključivala antracikline. U tom je ispitivanju 255 bolesnica randomizirano na liječenje kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednodnevna pauza i 75 mg/m² docetaksela u

jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna). 256 bolesnica randomizirano je na liječenje samo docetakselom (100 mg/m² u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna). Preživljenje je bilo veće u skupini koja je liječena kombinacijom kapecitabina i docetaksela (p=0,0126). Medijan preživljenja iznosio je 442 dana (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 352 dana (samo docetaksel). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (procjena ispitivača) iznosio je 41,6% (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 29,7% (samo docetaksel), p=0,0058. Vrijeme do progresije bolesti bilo je duže u skupini koja je liječena kombinacijom kapecitabina i docetaksela (p<0,0001). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 186 dana (kombinacija kapecitabina i docetaksela) odnosno 128 dana (samo docetaksel).

Monoterapija kapecitabinom nakon neuspješne kemoterapije taksanima i antraciklinima te u bolesnika u kojih antraciklinska terapija nije indicirana

Podaci iz dva multicentrična klinička ispitivanja faze II opravdavaju primjenu monoterapije kapecitabinom u liječenju bolesnika nakon neuspjeha liječenja taksanima i antraciklinskim kemoterapijskim protokolom ili u slučaju kada nije indicirana daljnja antraciklinska terapija. U tim je ispitivanjima kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednotjedna pauza) liječeno 236 bolesnika. Ukupni terapijski odgovor (prema procjeni ispitivača) iznosio je 20% (prvo ispitivanje), odnosno 25% (drugo ispitivanje). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 93 i 98 dana. Medijan preživljenja iznosio je 384 i 373 dana.

Sve indikacije

Meta-analiza 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom ili kapecitabinom u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima u različitim indikacijama (karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom, uznapredovali karcinom želuca i karcinom dojke) je pokazala da su bolesnici koji su liječeni kapecitabinom, a razvili su sindrom šaka-stopalo (HFS), imali duži period ukupnog preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji nisu razvili HFS: medijan ukupnog preživljenja je 1100 dana (95% CI 1007;1200) u usporedbi s 691 danom (95% CI 15,0; 17,0) s omjerom rizika od 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu provođenja ispitivanja kapecitabina u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikacije adenokarcinoma kolona i rektuma, adenokarcinoma želuca i karcinoma dojke (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika kapecitabina procjenjivana je u rasponu dnevne doze od 502 do 3514 mg/m². Pokazatelji aktivnosti kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidin (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorouridin (5'-DFUR) izmjereni 1. i 14. dan bili su slični. AUC 5-FU bila je 30%-35% veća 14. dan. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje sistemsku izloženost 5-FU-u više nego proporcionalno dozi, zbog nelinearne farmakokinetike aktivnog metabolita.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene kapecitabin se brzo i ekstenzivno apsorbira, nakon čega slijedi ekstenzivna konverzija u metabolite 5'-DFCR i 5'-DFUR. Primjena s hranom smanjuje brzinu apsorpcije kapecitabina, ali ima samo mali učinak na AUC 5'-DFUR, odnosno na AUC metabolita 5-FU. U dozi od 1250 mg/m² uzetoj nakon jela 14. dana liječenja vršne koncentracije kapecitabina 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL u plazmi (C_{max} u µg/ml) iznosile su 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 i 5,46. Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije u plazmi (T_{max} u satima) iznosilo je 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 i 3,34. Vrijednosti AUC_{0-∞} u µg*h/ml iznosile su 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 i 36,3.

Distribucija

In vitro ispitivanja u ljudskoj plazmi pokazuju da su kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU vezani za proteine 54%, 10%, 62% i 10%, i to većinom za albumin.

Biotransformacija

Kapecitabin se najprije metabolizira jetrenom karboksilesterazom u 5'-DFCR koji se zatim pretvara u 5'-DFUR citidin deaminazom koja se uglavnom nalazi u jetri i tumorskim tkivima. Daljnja katalitička aktivacija 5'-DFUR odvija se pomoću timidin fosforilaze (ThyPase). Enzimi koji sudjeluju u katalitičkoj aktivaciji nalaze se u tumorskim tkivima, ali i u zdravim tkivima, iako obično u nižoj razini. Sekvencijalna enzimaska biotransformacija kapecitabina u 5-FU dovodi do veće koncentracije u tumorskim tkivima. U slučaju kolorektalnih karcinoma, stvaranje 5-FU pretežno se odvija u tumorskim stromalnim stanicama. Nakon peroralne primjene kapecitabina u bolesnika s kolorektalnim karcinomom omjer koncentracije 5-FU u tkivu kolorektalnog karcinoma u odnosu na okolna tkiva iznosio je 3,2 (raspon od 0,9 do 8,0). Omjer koncentracije 5-FU u tumoru u odnosu na plazmu iznosio je 21,4 (raspon od 3,9 do 59,9; n=8), pri čemu je omjer u zdravim tkivima u odnosu na plazmu iznosio 8,9 (raspon od 3,0 do 25,8; n=8). Izmjerena je aktivnost timidin fosforilaze i nađeno je da je ona 4 puta veća u primarnom kolorektalnom karcinomu nego u okolnom zdravom tkivu. Prema imunohistokemijskim ispitivanjima, izgleda da je timidin fosforilaza većinom lokalizirana u tumorskim stromalnim stanicama.

5-FU se dalje katabolizira u manje toksičan dihidro-5-fluorouracil (FUH₂) pomoću enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Dihidropirimidinaza cijepa pirimidinski prsten i nastaje 5-fluoro-ureidopropionska kiselina (FUPA). Na kraju, β-ureido-propionaza cijepa FUPA do α-fluoro-β-alanina (FBAL) koji se izlučuje urinom. Na brzinu pretvorbe ključni utjecaj ima aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Pomanjkanje DPD-a može uzrokovati povećanu toksičnost kapecitabina (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Eliminacija

Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$ u satima) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL iznosilo je 0,85; 1,11, 0,66, 0,76 i 3,23. Kapecitabin i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju urinom; 95,5% primijenjene doze kapecitabina ponovno se nađe u urinu. Stolicom se izluči samo 2,6%. Glavni metabolit izlučen urinom je FBAL, koji čini 57% primijenjene doze. Oko 3% primijenjene doze izluči se urinom u nepromijenjenom obliku.

Kombinirana terapija

Klinička ispitivanja faze I u kojima se ocjenjivao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela i obratno, nisu pokazala nikakav učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela (C_{max} i AUC) niti je utvrđen učinak docetaksela ili paklitaksela na farmakokinetiku 5'-DFUR.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Populacijska farmakokinetička analiza provedena je u skupini od 505 bolesnika s kolorektalnim karcinomom nakon liječenja kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m² dvaput dnevno. Spol, postojanje ili nepostojanje jetrenih metastaza na početku liječenja, opći status po Karnofskom, ukupni bilirubin, serumski albumin, AST i ALT nisu imali statistički značajan učinak na farmakokinetiku 5'-DFUR, 5-FU i FBAL.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre zbog jetrenih metastaza: Prema ispitivanjima farmakokinetike u bolesnika s karcinomom koji su imali blago do umjereno oštećenje funkcije jetre zbog jetrenih metastaza, bioraspoloživost kapecitabina i izloženost 5-FU mogu biti veći u usporedbi s bolesnicima koji nemaju oštećenje funkcije jetre. Nema podataka o farmakokinetici kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije: Prema ispitivanjima farmakokinetike u bolesnika s karcinomom i s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, nema dokaza o učinku klirensa kreatinina na farmakokinetiku nepromijenjenog lijeka i 5-FU. Uočeno je da klirens kreatinina utječe na sistemsku izloženost 5'-DFUR (35%-tno povećanje AUC kad se klirens kreatinina smanji za 50%) i FBAL (114%-

povećanje AUC kad se klirens kreatinina smanji za 50%). FBAL je metabolit koji nema antiproliferativnu aktivnost.

Starije osobe: Na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke analize, koja je uključivala bolesnike širokog dobnog raspona (od 27 do 86 godina) te 234 (46%) bolesnika od 65 godina ili starijih, ustanovljeno je da dob nema utjecaja na farmakokinetiku 5'-DFUR i 5-FU. AUC FBAL porasla je s dobi (20% veća dob imala je 15%-tno povećanje AUC FBAL-a). Do tog povećanja vjerojatno dolazi zbog promijenjene funkcije bubrega.

Faktori etničke pripadnosti: Nakon peroralne primjene 825 mg/m² kapecitabina dva puta dnevno tijekom 14 dana, Japanci (n=18) su imali oko 36% niži C_{max} i 24% niži AUC kapecitabina nego bijelci (n=22). Japanci su također imali oko 25% niži C_{max} i 34% niži AUC FBAL-a nego bijelci. Klinička važnost tih razlika nije poznata. Nije bilo značajnih razlika u izloženosti drugim metabolitima (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze, oralna dnevna primjena kapecitabina izazvala je u cinomolguš majmuna i miševa toksične učinke na gastrointestinalnom, limfnom i hematopoetskom sustavu, što je tipično za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Primijećeno je da kapecitabin može izazvati i kožnu toksičnost koja se manifestirala promjenama degenerativno-regresivne naravi. Kapecitabin nije pokazivao toksičan učinak na SZS i jetru. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produljenje PR i QT intervala) utvrđena je u cinomolguš majmuna nakon intravenske primjene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m² na dan).

Dvogodišnjim ispitivanjem kancerogenosti na miševima nije dokazana kancerogenost kapecitabina.

Tijekom standardnih ispitivanja plodnosti, smanjena plodnost primijećena je u ženki miševa koje su primale kapecitabin. Taj se učinak pokazao reverzibilnim nakon određenog razdoblja neuzimanja lijeka. Osim toga, tijekom ispitivanja koje je trajalo 13 tjedana primijećeni su atrofija i degenerativne promjene reproduktivnih organa mužjaka miševa. Taj se učinak također pokazao reverzibilnim nakon određenog razdoblja neuzimanja lijeka (vidjeti dio 4.6.).

U ispitivanjima embriotoksičnosti i teratogenosti u miševa primijećeni su povećana fetalna resorpcija ovisna o dozi i teratogenost. U majmuna su visoke doze izazvale pobačaj i smrt ploda, ali nije bilo dokaza teratogenosti.

Kapecitabin nije bio mutagen *in vitro* za bakterijske stanice (Amesov test) ili stanice sisavaca (V79/HPRT test genske mutacije na modelu kineskog hrčka). Međutim, kao i ostali analozi nukleozida (5-FU), kapecitabin je imao klastogeni učinak na ljudske limfocite (*in vitro*), a uočen je pozitivni trend u mikronuklearnim testovima (*in vivo*) u koštanoj srži miša.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična (E460)
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

talk (E553)

makrogol

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijski-PVC/PVDC i aluminijski-PVC-PE-PVDC blisteri.

120 filmom obloženih tableta

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Češka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-603766687

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.11.2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.01.2022.

Detalnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>