

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Kapecitabin PLIVA 150 mg filmom obložene tablete

Kapecitabin PLIVA 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Kapecitabin PLIVA 150 mg tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

Jedna Kapecitabin PLIVA 500 mg tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Svaka Kapecitabin PLIVA 150 mg odnosno 500 mg tableta sadrži 7.64 odnosno 25.47 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Kapecitabin PLIVA 150 mg tablete su ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete svjetlije boje breskve, s utisnutom oznakom "150" s jedne strane te bez oznaka na drugoj strani tablete.

Kapecitabin PLIVA 500 mg tablete su ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete boje breskve, s utisnutom oznakom "500" s jedne strane te bez oznaka na drugoj strani tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kapecitabin je indiciran za adjuvantno liječenje bolesnika nakon operacije karcinoma debelog crijeva stupnja III (stupanj C prema Dukesovom stupnju proširenosti) (vidjeti poglavlje 5.1).

Kapecitabin je indiciran za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti poglavlje 5.1).

Kapecitabin je indiciran za prvu liniju liječenja uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji s protokolom koji sadrži platinu (vidjeti poglavlje 5.1).

Kapecitabin je u kombinaciji s docetakselom (vidjeti poglavlje 5.1) indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspješne citotoksične kemoterapije. Prethodna terapija trebala je uključivati jedan od antraciklina. Kapecitabin je također indiciran kao monoterapija u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspješne kemoterapije taksanima ili antraciklinima ili u slučajevima u kojima daljnje liječenje antraciklinom nije indicirano.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Kapecitabin može propisati samo liječnik specijalist koji ima iskustva s primjenom antineoplastičnih lijekova. Tablete kapecitabina moraju se progutati s vodom unutar 30 minuta nakon obroka. Ako dođe do progresije bolesti ili toksičnosti koju bolesnik ne može podnijeti, liječenje treba prekinuti. Izračun standardnih i smanjenih doza prema površini ljudskog tijela za početnu dozu kapecitabina od 1250 mg/m² i 1000 mg/m² navedeni su u Tablici 1, odnosno Tablici 2.

Preporučeno doziranje (vidjeti poglavlje 5.1.):

Monoterapija

Karcinom debelog crijeva, karcinom debelog crijeva i rektuma, i karcinom dojke

Preporučena početna doza kapecitabina kad se primjenjuje kao monoterapija u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva, liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m² i primjenjuje se dvaput dnevno (ujutro i navečer; što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m²) tokom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana stanke. Adjuvantno liječenje bolesnika s karcinomom debelog crijeva stupnja III preporuča se provoditi kroz ukupno 6 mjeseci.

Kombinirana terapija

Kolorektalni karcinom i karcinom želuca

U kombiniranoj terapiji, početna doza kapecitabina treba biti smanjena na 800 - 1000 mg/m² uz primjenu dvaput dnevno tokom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana stanke ili na 625 mg/m² dvaput dnevno ako se primjenjuje kontinuirano (vidjeti poglavlje 5.1). Primjena bioloških lijekova u kombiniranoj terapiji nema utjecaja na početnu dozu kapecitabina. U bolesnika koji primaju kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom, potrebno je prije primjene cisplatina provesti

premedikaciju kako bi se održala primjerena hidracija i spriječilo povraćanje, kao što je opisano u Sažetku opisa svojstava za cisplatin. U bolesnika koji primaju kapecitabin u kombinaciji s oksaliplatinom, potrebno je provesti premedikaciju antiemetičima, kao što je opisano u Sažetku opisa svojstava za oksaliplatin. Preporuča se da adjuvantno liječenje bolesnika s karcinomom debelog crijeva stupnja III traje 6 mjeseci.

Karcinom dojke

U kombinaciji s docetakselom, preporučena početna doza kapecitabina u liječenju metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m^2 dvaput dnevno u trajanju od 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana stanke, a docetaksel se u dozi od 75 mg/m^2 daje svaka 3 tjedna intravenskom infuzijom u trajanju od 1 sata. Premedikacija oralnim kortikosteroidom, kao što je deksametazon, mora započeti prije primjene docetaksela za one bolesnike koji primaju kombinaciju kapecitabina i docetaksela, prema Sažetku opisa svojstava za docetaksel.

Izračuni doze kapecitabina

Tablica 1. Izračuni standardnih i smanjenih doza prema tjelesnoj površini za početnu dozu kapecitabina od 1250 mg/m^2

	Doza od 1250 mg/m^2 (dvaput dnevno)				
	Puna doza 1250 mg/m^2	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza se primjenjuje ujutro i uvečer)		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)
$\leq 1,26$	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
$\geq 2,19$	2800	2	5	2150	1450

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

Doza od 1000 mg/m ² (dvaput dnevno)					
	Puna doza 1000 mg/m ²	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza se primjenjuje ujutro i uvečer)		Smanjena doza (75%) 750 mg/m ²	Smanjena doza (50%) 500 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	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 tokom liječenja:

Općenito

Toksičnost koju izaziva primjena kapecitabina može se nadzirati simptomatskim liječenjem i/ili prilagodbom doze (prekid liječenja ili smanjenje doze). Kad se doza jednom smanji, ne smije se više povećavati. Kod razvoja nuspojava za koje liječnik koji provodi liječenje smatra da vjerojatno neće postati ozbiljne ili opasne po život, primjerice alopecija, poremećaj okusa ili promjene na noktima, liječenje se može nastaviti istom dozom bez smanjenja ili prekida. Bolesnicima koji uzimaju kapecitabin mora se savjetovati da odmah prekinu liječenje ako se pojave umjereni ili teški znakovi toksičnosti. Doze kapecitabina koje su izostavljene zbog toksičnosti ne smiju se nadoknađivati.

Sljedeća tablica pokazuje preporučene prilagodbe doze nakon toksičnih učinaka.

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

Toksičnost prema stupnjevanju*	Promjene doze tokom ciklusa liječenja	Prilagodba doze u sljedećem ciklusu/pri sljedećoj 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	100%

	stupanj 0-1	
- 2. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	75 %
- 3. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	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	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	50%
- 3. pojavljivanje	Liječenje trajno obustaviti	Nije primjenjivo
• <i>Stupanj 4</i>		
- 1. pojavljivanje	Trajno obustaviti ili ako liječnik smatra da je nastavak liječenja u interesu bolesnika, prekinuti dok se ne svede na stupanja 0-1	50%
- 2. pojavljivanje	Trajno obustaviti	Nije primjenjivo

* prema Općim kriterijima toksičnosti Grupe za klinička ispitivanja Kanadskog državnog instituta za karcinom (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group - NCIC CTG), verzija 1. ili prema Uobičajenom nazivlju kriterija za štetne događaje (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) prema Programu evaluacije terapije karcinoma, Američki nacionalni institut za karcinom, verzija 3.0. Za sindrom šaka stopalo i hiperbilirubinemiju vidjeti poglavlje 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 izvanredne laboratorijske pretrage tokom liječenja pokažu da broj neutrofila pada ispod razine od $1,0 \times 10^9/l$ ili da broj trombocita pada ispod $75 \times 10^9/l$ potrebno je prekinuti liječenje kapecitabinom.

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kad se kapecitabin primjenjuje u ciklusu od 3 tjedna u kombinaciji s drugim lijekovima:

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kad se kapecitabin primjenjuje u ciklusu od 3 tjedna u kombinaciji s drugim lijekovima moraju se provoditi u skladu s 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 svih lijekova mora se odgoditi dok ne budu zadovoljeni uvjeti za početak liječenja svim lijekovima.

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

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

Preporuka se odnosi na sve indikacije i sve posebne skupine bolesnika.

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje bez stanke u kombinaciji s drugim lijekovima:

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje bez stanke u kombinaciji s drugim lijekovima moraju se provoditi u skladu s Tablicom 3 za kapecitabin te u skladu s odgovarajućim Sažetkom opisa svojstava za drugi lijek (lijekove).

Prilagodba doze u posebnim skupinama bolesnika:

Oslabljena funkcija jetre: Za bolesnike s oslabiljenom funkcijom jetre nije dostupno dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka kako bi se mogla dati preporuka o prilagodbi doziranja. Nisu dostupne informacije o oslabiljenoj funkciji jetre uzrokovane cirozom ili hepatitisom.

Oslabljena funkcija bubrega: Kapecitabin je kontraindiciran u bolesnika s teško oslabiljenom funkcijom bubrega (početna vrijednost klirensa kreatina ispod 30 ml/min [Cockroft and Gault]), Incidencija nuspojava stupnja 3 ili 4 u bolesnika s umjereno oslabiljenom funkcijom bubrega (početne vrijednosti klirensa kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u odnosu na ukupnu populaciju. U bolesnika s umjereno oslabiljenom funkcijom bubrega na početku liječenja preporučuje se smanjenje doze na 75% početne doze od 1250 mg/m². U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega na početku liječenja prilagodba početne doze od 1000 mg/m² nije potrebna. Bolesnicima s blago oslabiljenom funkcijom bubrega (početna vrijednost klirensa kreatinina 51-80 ml/min) ne preporučuje se prilagodba početne doze. Pažljivo praćenje i brzi prekid liječenja preporučuje se u slučaju kad se u bolesnika razviju nuspojave stupnja 2, 3 ili 4 tokom liječenja, nakon čega slijedi prilagodba daljnjih doza, kako je navedeno u Tablici 3. Ako se izračunati klirens kreatinina smanji tokom liječenja ispod 30 ml/min liječenje kapecitabinom treba

prekinuti. Preporuke o prilagodbi doziranja u slučaju bubrežne insuficijencije odnose se na monoterapiju i kombiniranu primjenu (vidjeti odjeljak "Stariji bolesnici").

Nema iskustava o primjeni kapecitabina u djece mlađe od 18 godina.

Stariji bolesnici:

U monoterapiji kapecitabinom nije potrebna prilagodba početne doze. U starijih bolesnika, u dobi od ≥ 60 godina, bile su češće nuspojave stupnja 3 ili 4, nego kod mlađih pacijenata.

Kod primjene kapecitabina u kombinaciji s drugim lijekovima, stariji bolesnici (≥ 65 godina) su imali više nuspojava stupnja 3 i 4 u odnosu na mlađe, uključujući one nuspojave zbog kojih je trebalo prekinuti liječenje. Savjetuje se pomni nadzor bolesnika u dobi od ≥ 60 godina.

- *U kombinaciji s docetakselom:* u bolesnika u dobi od 60 ili više godina primijećena je povećana incidencija nuspojava stupnja 3 ili 4 i neželjenih učinaka koji se javljaju tokom liječenja (vidjeti poglavlje 5.1). Bolesnicima starosti 60 ili više godina preporučuje se smanjenje doze kapecitabina na 75% (950 mg/m^2 dva puta dnevno) kad se daje u kombinaciji s docetakselom. Ako se u bolesnika u dobi od ≥ 60 godina ne primijeti toksičnost kod primjene smanjene početne doze kapecitabina u kombinaciji s docetakselom, doza kapecitabina može se oprezno povećavati do 1250 mg/m^2 dva puta dnevno.

- *U kombinaciji s irinotekanom:* u bolesnika starijih od 65 godina koji su liječeni kombinacijom kapecitabina i irinotekana preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 800 mg/m^2 dvaput dnevno.

4.3. Kontraindikacije

- Zabilježene teške i neočekivane nuspojave na fluoropirimidinsku terapiju,
- Preosjetljivost na kapecitabin, fluorouracil ili bilo koju pomoćnu tvar,
- Bolesnici s poznatim manjkom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD),
- Trudnoća i dojenje,
- Bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom,
- Bolesnici s teško narušenom funkcijom jetre,
- Bolesnici s teško narušenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min),
- Liječenje sorivudinom ili njegovim kemijskim analogima, poput brivudina (vidjeti poglavlje 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 upotrebi

Toksičnost ovisna o dozi obuhvaća proljev, abdominalnu bol, mučninu, stomatitis i sindrom šaka-stopalo (kožna reakcija na šaci i stopalu, palmarno-plantarna eritrodizesteziya). Većina nuspojava je reverzibilna i ne zahtijevaju trajni prekid liječenja, iako će možda biti potrebno izostaviti ili smanjiti dozu.

Proljev. Bolesnike s teškim proljevom treba pažljivo pratiti te im nadoknađivati tekućinu i elektrolite ako dehidriraju. Može se primijeniti standardna terapija proljeva (npr. loperamid). Proljev stupnja 2 (prema NCIC CTC) definira se kao povećanje broja stolica na 4 do 6 dnevno, odnosno postojanje noćnih stolica. Proljev stupnja 3 definira se kao povećanje broja stolica na 7 do 9 stolica dnevno ili pojava inkontinencije i malapsorpcije. Proljev stupnja 4 definiran je kao porast broja stolica na ≥ 10 dnevno ili pojava uglavnom krvavih proljeva ili pak potrebu za parenteralnom potporom. Po potrebi treba smanjiti dozu (vidjeti poglavlje 4.2).

Dehidracija. Dehidraciju treba spriječiti ili korigirati ukoliko se pojavi. Bolesnici s anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem ili proljevom podložni su brzom dehidraciji. Ako dođe do dehidracije stupnja 2 (ili višeg), potrebno je odmah prekinuti liječenje kapecitabinom i korigirati dehidraciju. 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 prema nastaloj nuspojavi (vidjeti poglavlje 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 stupnja 1 definiran je ukočenošću, dizestezijom/parastezijom, žarenjem, bezbolnim otokom ili eritemom šaka i/ili stopala i/ili tegobama koje ne ometaju normalnu aktivnost bolesnika.

Sindrom šaka-stopalo stupanj 2 iskazuje se bolnim eritemom i oticanjem šaka i/ili stopala i/ili tegobama koje utječu na svakodnevnu aktivnost bolesnika.

Sindrom šaka-stopalo stupanj 3 iskazuje se vlažnim ljuštenjem, ulceracijom, mjehurićima i jakom boli u šakama i/ili stopalima i/ili izraženim tegobama koje uzrokuju radnu nesposobnost

bolesnika i onemogućavaju ga u izvođenju svakodnevnih aktivnosti. Ako se razvije sindrom šaka-stopalo stupnja 2 ili 3, liječenje kapecitabinom mora se prekinuti dok se tegobe ne uklone ili njihov intenzitet svede na stupanj 1. Ako se nakon sindroma šaka-stopalo stupnja 3 nastavlja liječenje kapecitabinom, doze 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, budući da postoje izvješća da se tako može smanjiti djelotvornost cisplatina.

Kardiotoksičnost. Kardiotoksičnost se povezuje s fluoropirimidinskom terapijom i uključuje infarkt miokarda, anginu, aritmije, srčani zastoj, iznenadnu smrt i elektrokardiografske promjene. Navedene nuspojave mogu biti češće u bolesnika s poznatom bolešću koronarnih arterija u anamnezi. Srčane aritmije, angina pectoris, infarkt miokarda, srčano zatajenje i kardiomiopatija primijećeni su u bolesnika koji su primali kapecitabin. Posebnu pozornost treba obratiti bolesnicima s ozbiljnom bolesti srca, aritmijama ili anginom pectoris u anamnezi (vidjeti poglavlje 4.8).

Hipokalcemija ili hiperkalcemija. Tokom liječenja kapecitabinom primijećene su hipokalcemija ili hiperkalcemija. Pozornost treba obratiti bolesnicima s već postojećom hipokalcemijom ili hiperkalcemijom (vidjeti poglavlje 4.8).

Bolest središnjega ili perifernoga nervnog sistema. Pozornost treba obratiti bolesnicima s bolešću središnjega ili perifernoga sistema, primjerice s metastazama u mozgu ili neuropatijom (vidjeti poglavlje 4.8).

Šećerna bolest ili poremećaji elektrolita. Pozornost treba obratiti bolesnicima sa šećernom bolesti ili poremećajem elektrolita jer se mogu pogoršati tokom liječenja kapecitabinom.

Antikoagulacijska terapija derivatima kumarina. U ispitivanjima interakcije s jednokratnom dozom varfarina uočeno je znatno povećanje površine ispod krivulje (AUC) S-varfarina (+57%). Ovi rezultati ukazuju na interakciju, do koje vjerojatno dolazi zbog inhibicije sistema izoenzima citokroma P450 2C9 kapecitabinom. Bolesnicima koji istodobno primaju kapecitabin i oralnu antikoagulacijsku terapiju - derivate kumarina, mora se pomno nadzirati antikoagulacijski

odgovor (INR ili protrombinsko vrijeme), a doza antikoagulansa, u skladu s tim, prilagoditi (vidjeti poglavlje 4.5).

Oslabljena funkcija jetre. Kako nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka u bolesnika s noslabljenom funkcijom jetre, primjenu kapecitabina treba pomno nadzirati u bolesnika s blago do umjereno oslabljenom funkcijom jetre, bez obzira na to ima li bolesnik 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 kad vrijednosti bilirubina padnu $\leq 3,0$ x iznad gornje granice normale, odnosno jetrenih aminotransferaza $\leq 2,5$ x iznad gornje granice normale.

Oslabljena funkcija bubrega. Incidencija nuspojava stupnja 3 ili 4 u bolesnika s umjereno oslabljenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u usporedbi s ukupnom populacijom (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.3).

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su isključivo u odraslih osoba.

Interakcije s drugim lijekovima:

Kumarinski antikoagulansi: promijenjeni koagulacijski parametri i/ili krvarenje zabilježeni su u bolesnika koji su kapecitabin uzimali istodobno s antikoagulansima - derivatima kumarina, kao što su varfarin i fenprokumon. 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 farmakokinetičkom ispitivanju interakcija, nakon jednokratne doze varfarina od 20 mg, uzimanje kapecitabina povećalo je AUC S-varfarina za 57% te vrijednosti INR za 91%. Budući da kapecitabin nije utjecao na metabolizam R-varfarina, ovi rezultati pokazuju da kapecitabin usporava djelovanje izoenzima 2C9, ali ne utječe na izoenzime

1A2 i 3A4. Bolesnike koji kapecitabin uzimaju istodobno s antikoagulansima - derivatima kumarina, treba redovito nadzirati zbog promjena 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 iskazivanja simptoma intoksikacije fenitoinom, zabilježena je tokom istodobnog uzimanja kapecitabina i fenitoina. Bolesnike koji istodobno uzimaju kapecitabin i fenitoin potrebno je redovito nadzirati zbog povećane koncentracije fenitoina u plazmi.

Folna kiselina: ispitivanje kombinirane primjene kapecitabina i folne kiseline pokazalo je da folna kiselina nema većeg utjecaja na farmakokinetiku kapecitabina i njezinih metabolita. No, folna kiselina djeluje na farmakodinamiku kapecitabina i toksičnost lijeka može biti povećana folnom kiselinom: najveća podnošljiva doza (MTD - 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 folnom kiselinom (30 mg oralno dva puta dnevno).

Sorivudin i analozi: u literaturi je opisana klinički značajna interakcija između sorivudina i 5-FU, koja proizlazi iz inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze sorivudinom. Ta interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina, može biti opasna po život. Stoga se kapecitabin ne smije primjenjivati sa sorivudinom ili njemu kemijski srodnim analogima, kao što je brivudin (vidjeti poglavlje 4.3). Treba proći najmanje 4 tjedna od prekida uzimanja sorivudina ili njemu kemijski srodnih analoga, kao što je brivudin, i početka liječenja kapecitabinom.

Antacid: ispitan 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 učinaka.

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

Interakcija s citokromom P-450: za moguće interakcije s izoenzimima 1A2, 2C9 i 3A4 vidjeti interakcije s antikoagulansima - derivatima kumarina.

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 samostalno.

Radioterapija: MTD kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a u kombinaciji s radioterapijom kod karcinoma rektuma, MTD iznosi 2000 mg/m² dnevno, kad se lijek primjenjuje prema neprekinutom rasporedu doziranja ili dnevno, od ponedjeljka do petka, u razdoblju od 6 tjedana radioterapije.

Oksaliplatin: kod primjene kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili 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.

Interakcija 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 uzimati kapecitabin s hranom. Primjena s hranom smanjuje brzinu apsorpcije kapecitabina (vidjeti poglavlje 5.2).

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja djelovanja kapecitabina u trudnica. Može se pretpostaviti da kapecitabin može štetiti plodu ako se daje trudnim ženama. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama primjena kapecitabina djelovala je embrioletalno i teratogeno. Ovi nalazi su očekivani učinci derivata fluoropirimidina. Kapecitabin se ne smije davati u trudnoći. Žene u reproduktivnoj dobi potrebno je savjetovati da tokom liječenja kapecitabinom izbjegavaju

trudnoću. Ako bolesnica zatrudni tokom liječenja kapecitabinom, bolesnici se mora ukazati na moguće štetno djelovanje na fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kapecitabin u majčino mlijeko. U mlijeku mišica u fazi laktacije nađena je znatna količina kapecitabina i njegovih metabolita. Dojenje treba prekinuti dok traje liječenje kapecitabinom.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Kapecitabin ima blagi do umjereni učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Kapecitabin može uzrokovati omaglicu, umor i mučninu.

4.8. Nuspojave

Podaci o nuspojavama povezanim s primjenom kapecitabina dobiveni su iz kliničkih ispitivanja > 3000 bolesnika u kojima je primjenjivan kapecitabin kao monoterapija ili u kombinaciji s različitim lijekovima za različite indikacije. Sigurnosni profili povezani s primjenom kapecitabina kao monoterapije u liječenju metastatskog karcinoma dojke, metastatskog kolorektalnog karcinoma te u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva, su usporedivi. Molimo vidjeti poglavlje 5.1 radi detalja o glavnim ispitivanjima, uključujući dizajn ispitivanja i glavne rezultate o djelotvornosti.

Najčešće prijavljivane i/ili klinički značajne nuspojave su poremećaji probavnog sistema (naročito proljev, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, stomatitis), sindrom šaka-stopalo (palmarno-plantarna eritrodizestezijska), umor, astenija, anoreksija, kardiotsičnost, povećanje bubrežne disfunkcije kod pacijenata s postojećim oštećenjem bubrega, i tromboza/embolija.

Podaci o nuspojavama za koje ispitivač smatra da su moguće, vjerojatno ili malo vjerojatno povezane s primjenom kapecitabina kao monoterapije navedene su u tablici 4, a u tablici 5 kad se kapecitabin daje u kombinaciji s drugim lijekovima.

Za klasifikaciju prema učestalosti koriste se sljedeće oznake: vrlo često (>1/10), često (>1/100, <1/10) i manje često (>1/1000, <1/100). Unutar svake od tih kategorija nuspojave su navedene od najtežih prema manje teškima.

Monoterapija kapecitabinom:

U Tablici 4 nalazi se popis nuspojava povezanih s primjenom kapecitabina u monoterapiji. Podaci su dobiveni iz tri glavna klinička ispitivanja u kojima je sudjelovalo >1900 bolesnika (studije M66001, SO14695 i SO14796). Svaka nuspojava iz združene analize podataka o sigurnosti svrstana je u odgovarajuću kategoriju prema ukupnoj učestalosti.

Tablica 4. Pregled nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih kapecitabinom u monoterapiji

Organski sistem	Vrlo često (≥ 1/10) SVI STUPNJEVI	Često (≥1/100 - < 1/10) SVI STUPNJEVI	Manje često (≥1/1000 - <1/100) TEŠKE I/ILI OPASNE PO ŽIVOT (STUPANJ 3 do 4) ILI ONE KOJE SE SMATRAJU MEDICINSKI ZNAČAJNIMA
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	-	Neutropenija, anemija	Febrilna neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija
<i>Srčani poremećaji</i>	-	-	Nestabilna angina angina pectoris, ishemija miokarda, fibrilacija atrijska, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	-	Vrtoglavica, bol u uhu
<i>Poremećaji oka</i>	-	Pojačano suženje, konjunktivitis, nadražaj očiju	Smanjena oštrina vida, diplopija
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>	Proljevanje, povraćanje, mučnina, stomatitis,	Gastrointestinalno krvarenje, zatvor, bol u gornjem dijelu	Opstrukcija crijeva, ascites, enteritis, gastritis,

	bol u truhu	truha, dispepsija, nadutost, suha usta	disfagija, bol u donjem dijelu truha, ezofagitis, nelagoda u truhu, gastroezofagealni refluks, kolitis, krv u stolici
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Umor, slabost	Vrućica, letargija, periferni edem, slabost, bol u prsima	Edemi, zimica, bolest slična gripi, ukočenost
<i>Poremećaji jetre i žući</i>	-	Hiperbilirubinemija	Žutica
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>	-	-	Preosjetljivost
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	Herpes simpleks nazofaringitis, infekcija donjeg dišnog sistema	Sepsa, infekcija mokraćnog sistema, celulitis, tonzilitis, upala ždrijela, oralna kandidijaza, gripa, gastroenteritis, gljivična infekcija, infekcija, apsces zuba
<i>Pretrage</i>	-	Smanjenje tjelesne težine, odstupanja u testovima jetrene funkcije	Krv u stolici, povišen INR/produljenje protrombinskog vremena, povišena razina kreatinina u krvi, povišena tjelesna temperatura
<i>Ozljede, otrovanja i proceduralne komplikacije</i>	-	-	Plikovi, predoziranje
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Anoreksija	Dehidracija, gubitak apetita	Šećerna bolest, hipokalemija, poremećaj apetita, pothranjenost, hipertrigliceridemija
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sistema i</i>	-	Bol u udovima, bol u leđima,	Oticanje zglobova, bol u kostima,

<i>vezivnog tkiva</i>		bol u zglobovima	bol u licu, ukočenost mišića i zglobova, mišićna slabost
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	-	-	Lipom
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	-	Glavobolja, letargija, omaglica, parestezija, disgeuzija	Afazija, oštećenje pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, poremećaji osjeta, periferna neuropatija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	Nesanica, depresija	Stanje smetenosti, napad panike, depresivno raspoloženje, smanjeni libido
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>	-	-	Hidronefroza, urinarna inkontinencija, hematurija, noćno mokrenje
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	-	-	Vaginalno krvarenje
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsta</i>	-	Zaduha, epistaksa, kašalj, rinoreja	Plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza, astma, zaduha pri naporu
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Palmaro-plantarna eritrodisestezija	Osip, alopecija, eritem, suha koža, svrbež, hiperpigmentacije kože, makularni osip, ljuštenje kože, dermatitis, poremećaj pigmentacije, promjene na noktima	Vrijed kože, osip, urtikarija, fotosenzibilna reakcija, palmarni eritem, oticanje lica, purpura
<i>Krvožilni poremećaji</i>	-	Tromboflebitis	Duboka venska tromboza,

			povišen krvni tlak, petehije, snižen krvni tlak, crvenilo, periferna hladnoća
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------

Kapecitabin u kombiniranom liječenju:

U Tablici 5 navedene su nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombinaciji s drugim lijekom koje su **dodatno** primijećene u odnosu na nuspojave uočene tokom monoterapije kapecitabinom (vidjeti Tablicu 4) ili **imaju veću kategoriju učestalosti** u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom (vidjeti Tablicu 4).

Manje česte nuspojave prijavljene u kombiniranom liječenju kapecitabinom i nekim lijekom u skladu su s nuspojavama prijavljenima za monoterapiju kapecitabinom ili za monoterapiju lijekom koji se kombinira (u literaturi i/ili odgovarajućim Sažecima opisa svojstava lijeka).

Neke od tih nuspojava česte su pri primjeni lijekova koji se daju u kombinaciji s kapecitabinom (npr. periferna senzorička neuropatija pri primjeni docetaksela ili oksaliplatina, te hipertenzija pri primjeni bevacizumaba); no ne može se isključiti njihovo pogoršanje pri primjeni kapecitabina.

Tablica 5 Pregled nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombinaciji s drugim lijekovima, a koje se javljaju dodatno uz nuspojave primijećene pri monoterapiji kapecitabinom ili su zabilježene u većoj kategoriji učestalosti u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom.

Organski sistem	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥1/100 - < 1/10)
	SVI STUPNJEVI	SVI STUPNJEVI
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	⁺ Neutropenija, ⁺ leukopenija, ⁺ anemija, ⁺ neutropenična vrućica, trombocitopenija	Depresija koštane srži, ⁺ febrilna neutropenija
<i>Srčani poremećaji</i>		Fibrilacija atrijska, srčana ishemija/infarkt
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	Tinitus, oslabljen sluh
<i>Poremećaji oka</i>	Pojačano suženje	Poremećaji vida, suho oko, bol u oku, oštećenja vida, zamagljeni vid
<i>Poremećaji probavnog</i>	Zatvor, dispepsija	Krvarenje u gornjem dijelu

<i>sistema</i>		probavnog sistema, ulceracije usne šupljine, gastritis, nadutost, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u usnoj šupljini, disfagija, krvarenje iz rektuma, bol u donjem dijelu trbuha, oralna disestezija, parestezija i hipoestezija, nelagoda u trbuhu
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Vrućica, slabost, ⁺ letargija, nepodnošenje temperature	Upala sluznica, bol u ekstremitetima, bol, zimica, bol u prsima, bolest nalik na gripu, ⁺ visoka temperatura, reakcije povezane s infuzijom, postinjekcijske reakcije, bol na mjestu infuzije, bol na mjestu injekcije
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	-	Poremećaj funkcije jetre
<i>Poremećaji imunološkog sistema</i>		Preosjetljivost
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	Herpes zoster, infekcija mokraćnog sistema, oralna kandidijaza, infekcije gornjeg dišnog sistema, rinitis, gripa, ⁺ infekcije, oralni herpes
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	-	Kontuzije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Smanjeni apetit	Hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezijemija, hipokalcemija, hiperglikemija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Bol u mišićima, bol u zglobovima, bol u ekstremitetima	Bol u čeljusti, spazam mišića, trizmus, mišićna slabost
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Poremećaji okusa, parestezija i dizestezijska, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, dizgeuzija, glavobolja	Neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcije preosjetljivosti, hipoestezija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	Poremećaji spavanja, anksioznost
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>		Hematurija, proteinurija, sniženi klirens kreatinina, dizurija
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>	Upala grla, dizestezijska ždrijela	Štucanje, bol u ždrijelu i grkljanu, disfonija
<i>Poremećaji kože i</i>	Alopecija, poremećaji noktiju	Hiperhidroza, eritematozni osip,

<i>potkožnog tkiva</i>		urtikarija, noćno znojenje
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Edem donjih udova, hipertenzija, ⁺ embolija i tromboza	Crvenilo, hipotenzija, hipertenzivne krize, valovi vrućina, flebitis

⁺ Podatak o učestalosti za svaku nuspojavu obuhvaća nuspojave svih stupnjeva težine. Podatak o učestalosti nuspojava označenih s “+” odnosi se na nuspojave 3. i 4. stupnja. Nuspojave su navedene padajućim slijedom prema pojavnosti zabilježenoj u glavnim ispitivanjima kombiniranog liječenja.

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su sljedeće ozbiljne nuspojave:

- vrlo rijetko: stenoza suznog kanala,
- vrlo rijetko: zatajenje jetre i kolestatski hepatitis prijavljivani su tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet.

Opisi odabranih nuspojava

Sindrom šaka-stopalo (vidjeti poglavlje 4.4):

Pri dozi kapecitabina od 1250 mg/m² dvaput na dan od 1. do 14. dana svaka tri tjedna, zabilježena je učestalost sindroma šaka-stopalo svih stupnjeva od 53% do 60% u ispitivanjima kapecitabina kao monoterapije (ispitivanja adjuvantnog liječenja karcinoma debelog crijeva, liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma i liječenja karcinoma dojke), te učestalost od 63% u ispitanica s metastatskim karcinomom dojke koje su primale kombinaciju kapecitabin/docetaksel. Pri kombiniranom liječenju kapecitabinom u dozi od 1000 mg/m² dvaput na dan od 1. do 14. dana svaka tri tjedna, učestalost sindroma šaka-stopalo iznosila je 22% do 30%.

Meta-analiza podataka iz 14 kliničkih ispitivanja u više od 4700 ispitanika liječenih kapecitabinom kao monoterapijom ili u kombinaciji s drugim kemoterapeutcima za različite indikacije (karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom i karcinom dojke), pokazala je da se sindrom šaka-stopalo (bilo kojega stupnja) javio u 2066 ispitanika (43%) u vremenu čiji je medijan iznosio 239 [95% CI 201, 288] dana od početka primjene kapecitabina. U svim ispitivanjima obuhvaćenima meta-analizom, sljedeće su kovarijable bile statistički značajno povezane s povećanim rizikom od spomenutog sindroma: povećavanje početne doze kapecitabina (grami), smanjivanje kumulativne doze kapecitabina (0,1*kg), povećavanje relativne jačine doze u prvih šest mjeseci, produžavanje ispitivanja (tjedni), porast dobi (u razmacima po 10 godina), ženski spol i dobar ECOG izvedbeni status na početku ispitivanja (0 vs. ≥ 1).

Proljev (vidjeti poglavlje 4.4):

Kapecitabin može izazvati pojavu proljeva, koji je uočen u do 50% ispitanika.

Rezultati meta-analize podataka iz 14 kliničkih ispitivanja u 4700 ispitanika liječenih kapecitabinom pokazali su da su u svim ispitivanjima obuhvaćenima meta-analizom sljedeće kovarijable bile statistički značajno povezane s povećanim rizikom od proljeva: povećavanje početne doze kapecitabina (grami), produžavanje ispitivanja (tjedni), porast dobi (u razmacima po 10 godina) i ženski spol. Sljedeće su kovarijable bile statistički značajno povezane sa smanjenim rizikom od proljeva: povećavanje kumulativne doze kapecitabina ($0,1 \cdot \text{kg}$) i povećavanje relativne jačine doze u prvih šest mjeseci.

Kardiotoksičnost (vidjeti poglavlje 4.4):

Osim nuspojava navedenih u Tablicama 4 i 5, sljedeće su nuspojave, čija je učestalost bila manja od 0,1%, bile povezane s primjenom kapecitabina kao monoterapije, a temelje se na zbirnoj analizi podataka o sigurnosti primjene u 7 kliničkih ispitivanja s 949 ispitanika (dva klinička ispitivanja III. faze i 5 kliničkih ispitivanja II. faze u ispitanika s metastatskim kolorektalnim karcinomom i metastatskim karcinomom dojke): kardiomiopatija, zatajenje srca, iznenadna smrt i ventrikularne ekstrasistole.

Encefalopatija:

Osim nuspojava navedenih u Tablicama 4 i 5, na temelju gore navedene analize podataka o sigurnosti primjene u 7 kliničkih ispitivanja, i encefalopatija je bila povezana s primjenom kapecitabina kao monoterapije, s pojavnošću manjom od 0,1%.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici (vidjeti poglavlje 4.4)

Analiza podataka o sigurnosti primjene kapecitabina kao monoterapije ispitanicima u dobi od ≥ 60 godina i analiza podataka ispitanika liječenih kombinacijom kapecitabina i docetaksela, pokazale su porast učestalosti nuspojava 3. i 4. stupnja povezanih s liječenjem, i ozbiljnih nuspojava povezanih s liječenjem, u usporedbi s ispitanicima u dobi < 60 godina. Među ispitanicima u dobi ≥ 60 godina, liječenih kombinacijom kapecitabina i docetaksela bilo je i više prijevremenih povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojava, u usporedbi s onima u dobi < 60 godina.

Rezultati meta-analize podataka iz 14 kliničkih ispitivanja u više od 4700 ispitanika liječenih kapecitabinom pokazali su da je u svim ispitivanjima obuhvaćenima analizom porast dobi (u razmacima po 10 godina) bio statistički značajno povezan s povećanim rizikom od sindroma šaka-stopalo i proljeva, te sa smanjenim rizikom od neutropenije.

Spol

Rezultati meta-analize podataka iz 14 kliničkih ispitivanja u više od 4700 ispitanika liječenih kapecitabinom pokazali su da je u svim ispitivanjima obuhvaćenima analizom ženski spol bio statistički značajno povezan s povećanim rizikom od sindroma šaka-stopalo i proljeva, te sa smanjenim rizikom od neutropenije.

Bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega (vidjeti poglavlja 4.2, 4.4 i 5.2)

Analiza podataka o sigurnosti primjene ispitanicima liječenima kapecitabinom kao monoterapijom (kolorektalni karcinom) i s oslabljenom funkcijom bubrega prije početka liječenja, pokazali su porast učestalosti nuspojava 3. i 4. stupnja povezanih s liječenjem, u usporedbi s ispitanicima s urednom funkcijom bubrega (36%, n=268 u ispitanika s urednom funkcijom bubrega vs. 41%, n=257 u onih s blago oslabljenom, i 54%, n=59 u onih s umjereno oslabljenom funkcijom bubrega (vidjeti poglavlje 5.2). U bolesnika s umjereno oslabljenom funkcijom bubrega uočena je veća stopa smanjenja doze (44%) u usporedbi s 33% i 32% koliko je iznosila, redom, u bolesnika s urednom i u onih s blago oslabljenom funkcijom bubrega, te povećana stopa prijevremenog povlačenja iz ispitivanja (21% tokom prva dva ciklusa) u usporedbi s 5% i 8% u onih s, redom, urednom i blago oslabljenom funkcijom bubrega.

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje manifestira se mučninom, povraćanjem, proljevom, mukozitisom, gastrointestinalnom iritacijom i krvarenjem te oštećenjem koštane srži. Liječenje predoziranja mora sadržiti sve uobičajene terapijske i potporne medicinske intervencije koje su usmjerene prema korigiranju postojećih kliničkih manifestacija i prevenciji mogućih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

L01BC06 – Pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori; Antineoplastici; Antimetaboliti; Analози pirimidina.

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 poglavlje 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 manjoj mjeri. Na ksenograft modelima humanog karcinoma kapecitabin je pokazao sinergističko djelovanje u kombinaciji s docetakselom, što se može dovesti u vezu s povećanom aktivnošću timidin fosforilaze uzrokovane docetakselom.

Postoje dokazi da metabolizam 5-FU anaboličkim putem blokira reakciju metilacije deoksiuridilne kiseline u timidilnu kiselinu, interferirajući tako sa sintezom deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Ugradnja 5-FU dovodi do inhibicije RNK i sinteze proteina. Budući da su DNK i RNK bitne za diobu i rast stanice, učinak 5-FU može biti i stvaranje nedostatka timidina što izaziva neuravnoteženi rast i smrt stanice. Učinci gubitka DNK i RNK najuočljiviji su na onim stanicama koje se najbrže razmnožavaju i koje većom brzinom metaboliziraju 5-FU.

Karcinom debelog crijeva, i karcinom debelog crijeva i rektuma:

Adjuvantno liječenje karcinoma debelog crijeva monoterapijom kapecitabina

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog, kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stupnja III (stupanj C prema Dukesovom stupnju proširenosti) podržavaju primjenu kapecitabina u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom debelog crijeva (ispitivanje XACT; M66001). U tom ispitivanju slučajnim odabirom 1987 bolesnika liječeno je kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno u razdoblju od 2 tjedna, nakon čega slijedi jednotjedna stanka, daje se u ciklusima od 3 tjedna, ukupnog trajanja 24 tjedna) ili 5-FU i leukovorinom (Mayo protokol: 20 mg/m^2 leukovorina iv. nakon čega je slijedilo 425 mg/m^2 5-FU iv. bolusno primijenjenog od prvog do petog dana, svakih 28 dana u razdoblju od 24 tjedna). Kapecitabin je bio barem jednako učinkovit kao 5-FU/LV iv. kad se analizira preživljenje bez znakova bolesti u populaciji bolesnika liječenih po protokolu (omjer rizika 0,92: 95% interval pouzdanosti (CI – confidence interval) 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 praćenja u vrijeme analize iznosio je 6,9 godina. U prethodno planiranoj multivarijantnoj Cox analizi prikazana je superiornost kapecitabina u odnosu na bolus primjenu 5-FU/LV. Sljedeći čimbenici bili su prethodno specificirani u planu statističke analize za uključivanje u model: dob, vrijeme od kirurškog zahvata do randomizacije, spol, početna razina CEA (karcinoembrionalni antigen), status limfnih čvorova i zemlja. U cjelokupnoj randomiziranoj populaciji pokazana je superiornost kapecitabina 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).

Kombinirano adjuvantno liječenje karcinoma debelog crijeva

Podaci multicentričnog, randomiziranog, nadziranog kliničkog ispitivanja 3. faze u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III (Dukes C) govore u prilog primjeni kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) kao adjuvantnom liječenju za bolesnike s karcinomom debelog crijeva (ispitivanje NO16968). U tom su ispitivanju 944 ispitanika randomizirana na liječenje kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput na dan tokom dva tjedna, potom 1 tjedan prekida) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m² u intravenskoj infuziji tokom dva sata prvog dana svaka tri tjedna) u ciklusima po tri tjedna tokom 24 tjedna; 942 ispitanika randomizirana su na liječenje 5-FU-om i leukovorinom u bolusu. Primarna analiza razdoblja bez bolesti (disease-free survival, DFS) u ITT populacije pokazala je značajnu nadmoćnost XELOX-a u odnosu na 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Stopa DFS-a nakon tri godine iznosila je 71% za XELOX, a 67% za 5-FU/LV. Analiza RFS-a (recurrence-free survival, razdoblje bez recidiva) kao sekundarnog pokazatelja ishoda, potvrdila je gore navedene rezultate u prilog XELOX-a, s HR-om od 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) u odnosu na 5-FU/LV. XELOX je pokazao i trend nadmoćnosti s obzirom na OS (overall survival, preživljenje), s HR-om od 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), što je značilo 13% manji rizik od smrti. Stopa petogodišnjeg preživljenja iznosila je 78% za XELOX, a 74% za 5-FU/LV. Podaci o djelotvornosti temelje se na medijanu vremena praćenja od 59 mjeseci za OS i 57 mjeseci za DFS. Stopa povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojava bila je u ITT populaciji veća pri primjeni kombinacije XELOX (21%) nego pri primjeni monoterapije 5-FU/LV (9 %).

Monoterapija kapecitabinom u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci dobiveni iz dva jednako oblikovana, multicentrična, randomizirana i kontrolirana klinička ispitivanja faze III (SO14695; SO14796) podupiru primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja metastatskih kolorektalnih karcinoma. U tim je ispitivanjima skupina od 603 bolesnika randomizirana za liječenje kapecitabinom (1250 mg/m²/dva puta dnevno tokom 2 tjedna, nakon čega je slijedio 1 tjedan prekida, u ciklusima od 3 tjedna). Skupina od 604 bolesnika randomizirana je za liječenje 5-FU i leukovorinom (Mayo protokol: 20 mg/m² leukovorina iv. nakon čega je slijedilo 425 mg/m² 5-FU iv. u bolusu 1-5 dana, svakih 28 dana).

Krajnji terapijski odgovor u ukupnoj randomiziranoj populaciji (prema procjeni istraživača) bio je 25,7 % (kapecitabin) u odnosu na 16,7% (Mayo protokol), p < 0,0002. Srednje vrijeme do progresije bolesti iznosilo 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). Zasada nisu dostupni usporedni podaci monoterapije kolorektalnog karcinoma kapecitabinom i režima kombinirane terapije u prvoj liniji liječenja.

Kombinirana terapija u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO 16966) 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 primala je XELOX protokol, a druga 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 te FOLFOX-4 i bevacizumab. Režime liječenja potražite u Tablici 6.

Tablica 6. Režimi liječenja u ispitivanju NO16966 (mCRC)

	Liječenje	Početna doza	Raspored
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 i bevacitazumab	oksaliplatin	85 mg/m ² iv. 2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka dva tjedna
	leukovorin	200 mg/m ² iv. 2 sata	leukovorin prvog i drugog dana, svaka dva tjedna
	5- fluorouracil	iv. bolus 400 mg/m ² ,	

		nakon kojeg slijedi 600 mg/m ² iv. 22 sata	IV bolus/infuzija 5- fluorouracila prvog i drugog dana, svaka dva tjedna
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg iv. 30 – 90 min	prvog dana, prije FOLFOX-4 protokola, svaka dva tjedna
XELOX ili XELOX i bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² iv. 2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka tri tjedna
	kapecitabin	1000 mg/m ² oralno dvaput dnevno	kapecitabin oralno dvaput dnevno tokom dva tjedna (nakon čega slijedi jedan tjedan stanke)
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg iv. 30 – 90 min	prvog dana, prije XELOX protokola, svaka tri tjedna
5 – fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah 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 tokom liječenja, nije potvrdila rezultate općenite analize preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja: omjer rizika XELOX protokol u odnosu na FOLFOX-4 protokol iznosio je 1,24 s CI 97,5%. 1,07 – 1,44. Iako analize osjetljivosti pokazuju da razlike u rasporedu režima i odabiru vremena za pregled tumora utječu na analizu preživljenja bez progresije bolesti tokom liječenja, pravo objašnjenje tog rezultata nije poznato.

Tablica 7. Ključni rezultati djelotvornosti u ispitivanju NO 16966

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 predviđenih za liječenje

Podaci randomiziranog kontroliranog ispitivanja faze III (CAIRO) podržavaju primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m² u trajanju od 2 tjedna svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom kao prvom linijom liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 820 bolesnika randomizirano je u dvije skupine za primanje sekvencijske terapije (n = 410) ili kombinirane terapije (n=410). Seleksijska terapija sastojala se od liječenja kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tokom 14 dana) kao prvom linijom liječenja, zatim od liječenja irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) u drugoj liniji i na kraju od liječenja kombinacijom kapecitabin (1000 mg/m² dvaput dnevno tokom 14 dana) i oksaliplatin (130 mg/m² 1. dan) u trećoj liniji liječenja. Kombinirana terapija sastojala se od liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno tokom 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 tokom 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 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.

Podaci iz preliminarnе analize multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) podržavaju primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m² u trajanju od 2 tjedna svaka 3 tjedna, u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom kao prve linije liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 115 bolesnika randomizirano je za liječenje kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom (XELIRI protokol) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od dva tjedna, nakon čega slijedi stanaka od 7 dana), irinotecan (200 mg/m² kao infuzija u trajanju 30 minuta 1. dan, svaka 3 tjedna) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dan, svaka 3 tjedna); ukupno je 118 bolesnika randomizirano na terapiju kapecitabinom u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 sata, nakon čega slijedi stanaka od 7 dana), oksaliplatin (130 mg/m² kao infuzija u trajanju od 2 sata 1. dan, svaka 3 tjedna) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dan, svaka 3 tjedna). Preživljenje bez progresije bolesti tokom 6 mjeseci u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje iznosilo je 80% (XELIRI protokol i bevacizumab) u odnosu na 74% (XELOX protokol i bevacizumab). Ukupna stopa odgovora na liječenje (potpun odgovor i djelomičan odgovor) iznosila je 45% (XELOX protokol s bevacizumabom) u odnosu na 47% (XELIRI protokol s bevacizumabom).

Kombinirana terapija u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO 16967) 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 prethodno liječeni irinotekanom u kombinaciji s fluoropirimidinom, randomizirano u skupine koje su se liječile XELOX protokolom ili FOLFOX-4 protokolom. Raspored primjene lijeka za XELOX protokol i FOLFOX-4 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 8). Rezultati pokazuju da je XELOX protokol ekvivalentan FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 8). Medijan praćenja u vrijeme primarnih analiza u

populaciji bolesnika predviđenih za liječenje trajalo je 2,1 godinu; podaci iz analiza nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja također su sadržani u Tablici 8.

Tablica 8. Ključni rezultati djelotvornosti u ispitivanju NO 16967

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

Uznapredovali karcinom želuca:

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca podupiru primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca (ML 17032). U tom je ispitivanju 160 bolesnika slučajnim odabirom liječeno kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi stanka od 7 dana) i cisplatinom (80 mg/m² u obliku dvosatne infuzije svaka tri tjedna). Slučajnim je odabirom ukupno 156 bolesnika liječeno lijekom 5-FU (800 mg/m² dnevno, kontinuirana infuzija od prvog do petog dana svaka tri tjedna) i cisplatinom (80 mg/m² kao infuzija u trajanju od 2 sata 1. dana, svaka tri tjedna). Kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom nije bio inferiorniji od kombinacije lijeka 5-FU i cisplatina 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 iznosio je 5,6 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatina) u odnosu na 5,0 mjeseci (kombinacija lijeka 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 je iznosio 10,5 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatina) u odnosu na 9,3 mjeseca (kombinacija lijeka 5-FU i cisplatina).

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

- ECF: epirubicin (50 mg/m^2 kao bolus 1. dana, svaka 3 tjedna), cisplatin (60 mg/m^2 kao dvosatna infuzija 1. dana, svaka tri tjedna) i 5-FU (200 mg/m^2 dnevno u obliku kontinuirane infuzije putem centralnog venskog katetera)
- ECX: epirubicin (50 mg/m^2 kao bolus 1. dana, svaka 3 tjedna), cisplatin (60 mg/m^2 kao dvosatna infuzija 1. dana svaka tri tjedna) i kapecitabin (625 mg/m^2 dvaput dnevno bez stanke)
- EOF: epirubicin (50 mg/m^2 kao bolus 1. dana, svaka 3 tjedna), oksaliplatin (130 mg/m^2 kao infuzija u trajanju od 2 sata 1. dana, svaka 3 tjedna) i 5-FU (200 mg/m^2 dnevno u obliku kontinuirane infuzije putem centralnog venskog katetera)
- EOX: epirubicin (50 mg/m^2 kao bolus 1. dana, svaka 3 tjedna), oksaliplatin (130 mg/m^2 kao infuzija u trajanju od 2 sata 1. dana, svaka 3 tjedna) i kapecitabin (625 mg/m^2 dvaput dnevno bez stanke)

Analize osnovnih parametara djelotvornosti u populaciji prema protokolu nisu pokazale inferiornost liječenja kapecitabinom u usporedbi s lijekom 5-FU (omjer rizika 0,86, 95% CI: 0,8 - 0,99) i liječenja oksaliplatinom u usporedbi s cisplatinom (omjer rizika 0,92, 95% CI: 0,80 do 1,1). Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 10,9 mjeseci za protokole koji sadrže kapecitabin i 9,6 mjeseci za protokole s lijekom 5-FU. Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 10,0 mjesec za protokole koji sadrže cisplatin i 10,4 mjeseca za protokole s oksaliplatinom.

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

Karcinom debelog crijeva, karcinom debelog crijeva i rektuma, i uznapredovali karcinom želuca:

metaanaliza

Metaanaliza šest kliničkih ispitivanja (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podržava zamjenu lijeka 5-FU kapecitabinom u monoterapiji i kombiniranoj terapiji karcinoma probavnog sistema. Analiza združenih podataka obuhvatila je 3097 bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržili kapecitabin i 3074 bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržili 5-FU. Medijan ukupnog vremena preživljenja iznosio je 703 dana (95% CI: 671; 745) u bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržili kapecitabin i 683 dana (95% CI: 646; 715) u bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržili 5-FU. Omjer rizika za ukupno preživljenje bio je 0,96 (95% CI: 0,90; 1,02), što pokazuje da su terapijski protokoli koji sadrže kapecitabin djelotvorniji od terapijskih protokola 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 podupiru upotrebu kapecitabina u kombinaciji s docetakselom za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke nakon neuspješne citotoksične kemoterapije, koja je sadržila jedan od antraciklina. U tom je ispitivanju 255 bolesnica liječeno kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno tokom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednotjedna stanka i 75 mg/m² docetaksela u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna). Samo docetaksel (100 mg/m² u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna) primalo je 256 bolesnica. 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). Krajnji terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (procjena istraživača) iznosio je 41,6% (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 29,7% (samo docetaksel), $p=0,0058$. Vrijeme do napredovanja bolesti bilo je duže u skupini koja je liječena kombinacijom kapecitabina i docetaksela ($p<0,0001$). Srednje vrijeme do progresije bolesti iznosilo je 186 dana (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 128 dana (samo docetaksel).

Monoterapija kapecitabinom nakon neuspješne kemoterapije taksanom i antraciklinom te u bolesnika kojima nije indicirana antraciklinska terapija.

Podaci iz dva multicentrična klinička ispitivanja faze II podržavaju monoterapijsku primjenu kapecitabina za liječenje bolesnika nakon neuspješnog liječenja taksanima i antraciklinskom terapijom ili kad nije indicirana daljnja antraciklinska terapija. U tim je ispitivanjima kapecitabinom (1250 mg/m^2 dva puta dnevno tokom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednotjedna stanka) liječeno 236 bolesnika. Krajnji terapijski odgovor (procjena istraživača) iznosio je 20% (prvo ispitivanje), odnosno 25% (drugo ispitivanje). Srednje vrijeme do progresije bolesti iznosilo je 93 i 98 dana. Medijan preživljenja iznosio je 384 i 373 dana.

Sve indikacije:

Meta-analiza 14 kliničkih ispitivanja u koja je bilo uključeno preko 4700 pacijenata, liječenih kapecitabinom u monoterapiji ili u kombinaciji s različitim režimima liječenja za različite indikacije (karcinom debelog crijeva, debelog crijeva i rektuma, želuca i dojke) pokazala je da pacijenti koji se liječe kapecitabinom, a koji razviju sindrom šaka-stopalo imaju dulje ukupno preživljenje, u usporedbi s pacijentima koji nisu razvili sindrom šaka-stopalo: medijan ukupnog preživljenja iznosi 1100 dana (95% CI 1007; 1200) vs. 691 dan (95% CI 638;754) s omjerom rizika od 0.61 (95% CI 0.56; 0.66).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika kapecitabina ocjenjivana je u rasponu doze od 502 do 3514 mg/m^2 na dan. Pokazatelji kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidin (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorocitidin (5'-

DFUR) izmjereni su 1. i 14. dan i bili su jednaki. AUC 5-FU bila je 30% - 35% veća 14. dan. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje izloženost sistema prema 5-FU više nego proporcionalnost doze, 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 u plazmi (C_{max} u µ/ml) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL iznosile su 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 odnosno 5,46. Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije (t_{max} u satima) iznosilo je 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 i 3,34. Vrijednosti AUC_∞ u µg•sat/ml iznosile su 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 i 36,3.

Veživanje za proteine: ispitivanja ljudske plazme *in vitro* pokazuju da se kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU vezuju za proteine 54%, 10%, 62% i 10%, i to većinom za albumin.

Metabolizam: kapecitabin se najprije metabolizira karboksilesterazom u jetri u 5'-DFCR, nakon čega se preko citidin deaminaze pretvara u 5'-DFUR, koji 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 u manjoj mjeri. Enzimaska biotransformacija kapecitabina u 5-FU dovodi do veće koncentracije u tumorskim tkivima. U slučaju kolorektalnih karcinoma, stvaranje 5-FU pretežito je lokalizirano u tumorskim stromalnim stanicama. Nakon oralne primjene kapecitabina u bolesnika s kolorektalnim karcinomom omjer koncentracije 5-FU u kolorektalnim karcinomima u odnosu na okolno tkivo iznosio je 3,2 (raspon od 0,9 do 8,0). Omjer koncentracije 5-FU u tumoru prema plazmi 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 4 puta veća u primarnom kolorektalnom karcinomu nego u okolnom zdravom tkivu. Prema imunohistokemijskim istraživanjima, izgleda da je timidin fosforilaza većim dijelom lokalizirana u tumorskim stromalnim stanicama.

5-FU se dalje katabolizira u manje toksičan dihidro-5-fluoruracil (FUH₂) pomoću enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Dihidropiriminidaza 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 u urinu. Na brzinu pretvorbe ključni utjecaj ima aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Pomanjkanje DPD može uzrokovati povećanu toksičnost kapecitabina (vidjeti poglavlja 4.3 i 4.4).

Eliminacija: poluvrijeme 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 odnosno 3,23. Kapecitabin i njegovi metaboliti pretežito se izlučuju u urinu; 95,5% primijenjene doze kapecitabina ponovno se nađe u urinu. Stolicom se izluči samo 2,6%. U urinu se izlučuje glavni metabolit FBAL, koji čini 57% primijenjene doze. Oko 3% primijenjene doze izluči se u urinu u nepromijenjenom obliku.

Kombinirana terapija: Klinička ispitivanja faze I u kojima se ocjenjivao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela i obrnuto nisu pokazali nikakav učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela (C_{max} i AUC) i nema učinaka 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 dva puta na dan. Spol, postojanje ili nepostojanje metastaza na jetri, 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 oslabljenom funkcijom jetre zbog metastaza na jetri: U skladu s farmakokinetičkom studijom bolesnika s karcinomom koji su imali slabo do umjereno oslabljenu funkciju jetre zbog metastaza na jetri, bioraspoloživost kapecitabina i izloženost 5-FU može se povećati u usporedbi s bolesnicima koji nemaju oslabljenu funkciju jetre. Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s ozbiljnim oštećenjem jetre.

Bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega: Na osnovi podataka iz farmakokinetičke studije bolesnika s karcinomom i s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, klirens kreatinina nema

utjecaja na farmakokinetiku intaktnog lijeka i 5-FU. Uočeno je da klirens kreatinina utječe na sistemsku izloženost 5'-DFUR (35-postotno povećanje AUC kad se klirens kreatinina smanji za 50%) i FBAL (114-postotno povećanje AUC kad se klirens kreatinina smanji za 50%), FBAL je metabolit koji nema antiproliferativnu aktivnost.

Stariji bolesnici: Na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke analize, koja je uključivala bolesnike širokoga 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 metabolita FBAL porasla je s dobi (20% veća dob imala je 15-postotno povećanje AUC metabolita FBAL). Do tog povećanja vjerojatno dolazi zbog promijenjene funkcije bubrega.

Faktori etničke pripadnosti: Nakon oralne primjene 825 mg/m² kapecitabina dvaput dnevno tokom 14 dana, Japanci (n=18) su imali 36% niži C_{max} i 24% niži AUC kapecitabina nego bijelci (n=22). Japanci su također imali 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 cynomolgus majmuna i miševa toksične učinke na gastrointestinalnom, limfnom i hematopoteskom sistemu, što je tipično za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Primijećeno je da kapecitabin može izazvati i kožnu toksičnost koja se manifestirala degenerativno/regresivnim promjenama. Kapecitabin nije pokazivao toksičnost na SŽS i jetru. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produljenje PR i QT intervala) mogla se utvrditi u cynomolgus majmuna nakon intravenske primjene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m² na dan).

Dvogodišnje ispitivanje karcinogenosti na miševima nije dalo dokaze o karcinogenosti kapecitabina.

Tokom standardnih ispitivanja plodnosti, narušena plodnost primijećena je u ženki miševa koje su primale kapecitabin. Taj je učinak bio reverzibilan nakon određenog razdoblja u kojem se nije davao lijek. Osim toga, tokom studije koja je trajala 13 tjedana primijećeni su atrofija i degenerativne promjene reproduktivnih organa mužjaka miševa. Ti su učinci bili reverzibilni nakon određenog razdoblja u kojem se nije davao lijek.

U studijama koje su ispitivale embriotoksičnost i teratogenost na miševima primijećeni su povećana fetalna resorpcija ovisno o dozi i teratogenost. U majmunu su, pri visokim dozama, primijećeni abortus i smrtnost ploda, ali nije bilo dokaza teratogenosti.

Kapecitabin nije bio mutagen *in vitro* na bakterijskim stanicama (Amesov test) ili stanicama sisavaca (kineski hrčak V79/HPRT test genske mutacije). Usprkos tome, slično ostalim analogima nukleozida (5-FU), kapecitabin je bio klastogen u ljudskim limfocitima (*in vitro*) i došlo je do pozitivnog trenda u mikronuklearnom testu (*in vivo*) koštane srži miša.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Laktoza, bezvodna

Celuloza, mikrokristalna

Karmelozanatrij, umrežena

Hipromeloza

Magnezij stearat

Ovojnica tablete

Hipromeloza

Talk

Titan dioksid (E171)

Željezo oksid, crveni (E172)

Željezo oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 30° C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Kapecitabin PLIVA 150 mg:

60 (6x10) filmom obloženih tableta u (PVC/PVdC//Al) blisteru

i/ili

60 (6x10) filmom obloženih tableta u (Al/Al) blisteru.

Kapecitabin PLIVA 500 mg:

120 (12x10) filmom obloženih tableta u (PVC/PVdC//Al) blisteru i/ili

120 (12x10) filmom obloženih tableta (Al/Al) blisteru.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno se izdaje uz liječnički recept uz napomenu , na receptu, da se radi o nastavku bolničkog liječenja (SZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U GOTOVOG LIJEKA U PROMET/DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Februar, 2011.