

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kapecitabin Accord 150 mg filmom obložene tablete
Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete
Kapecitabin Accord 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kapecitabin Accord 150 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg kapecitabina.

Kapecitabin Accord 500 mg filmom obložene tablete.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Kapecitabin Accord 150 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg laktoze, bezvodne.

Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 15 mg laktoze, bezvodne.

Kapecitabin Accord 500 mg filmom obložene tablete
Svaka filmom obložena tableta sadrži 25 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Kapecitabin Accord 150 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete su duguljaste, bikonveksne, svijetle boje breskve, duljine 11,4 mm i širine 5,3 mm s utisnutom oznakom "150" s jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete su duguljaste, bikonveksne, svijetle boje breskve, duljine 14,6 mm i širine 6,7 mm s utisnutom oznakom "300" s jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

Kapecitabin Accord 500 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete su duguljaste, bikonveksne, svijetle boje breskve, duljine 15,9 mm i širine 8,4 mm s utisnutom oznakom "500" s jedne strane i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kapecitabin Accord je indiciran za liječenje:

- adjuvantno liječenje bolesnika nakon operacije karcinoma debelog crijeva stadija III (stadij C prema Dukosovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 5.1).

- liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 5.1).
- u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji s platinskim spojem (vidjeti dio 5.1).
- u kombinaciji s docetakselom (vidjeti dio 5.1) indiciran u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije. Ranija terapija trebala je uključivati antraciklin.
- kao monoterapija u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha kemoterapijskog liječenja kombinacijom taksana i antraciklina ili u slučajevima u kojima daljnje liječenje antraciklinima nije indicirano.

4.2 Doziranje i način primjene

Kapecitabin Accord može propisati samo liječnik specijalist s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova. Pažljivo promatranje tijekom prvog ciklusa liječenja se preporučuje za sve bolesnike.

U slučaju progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti lijeka, liječenje treba prekinuti. Izračuni standardnih i smanjenih doza prema površini ljudskog tijela za početne doze Kapecitabina Accord 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 iznosi 1250 mg/m² i uzima se dvaput dnevno (ujutro i navečer, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m²) tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze. Preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III je ukupno 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 i uzimati dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze ili na 625 mg/m² dvaput 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 primjerenom hidracija i spriječilo povraćanje, kao što je opisano u sažetku opisa svojstava lijeka za cisplatin. Za bolesnike koji primaju kombinaciju kapecitabina i oksaliplatine preporučuje se premedikacija antiemeticima u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka 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 dvaput 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 lijeka za docetaksel.

Izračuni doze Kapecitabina Accord

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

	Puna doza 1250 mg/m ²	Doza od 1250 mg/m ² (dvaput dnevno)				
		Broj tableta od 150 mg, 300 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
Površina tijela (m ²)	Doza po jednoj primjeni (mg)	150 mg	300 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	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

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

	Puna doza 1000 mg/m ²	Doza od 1000 mg/m ² (dvaput dnevno)				
		Broj tableta od 150 mg, 300 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	300 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	-	1	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	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). Nakon smanjenja doze ona se ne smije ponovno povećavati. Kod pojave toksičnih reakcija za koje liječnik koji provodi liječenje smatra da vjerojatno neće postati ozbiljne ili opasne po život, primjerice kod alopecije, poremećaja okusa ili promjena na noktima, liječenje se može nastaviti istom dozom bez njenog smanjenja ili prekida liječenja. Bolesnicima koji uzimaju kapecitabin potrebno je naglasiti da u slučaju pojave znakova umjerene ili teške toksičnosti odmah prekinu liječenje. Doze kapecitabina koje

su izostavljene zbog toksičnosti ne smiju se nadoknađivati. Sljedeća tablica pokazuje preporučene prilagodbe doze zbog toksičnosti:

Kapecitabin Accord 150 mg i 500 mg filmom obložene tablete

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

Stupnjevi toksičnosti*	Promjene doze tijekom ciklusa liječenja	Prilagodba doze u sljedećem ciklusu/dozi (% početne doze)
• Stupanj 1	Zadržati istu dozu	Zadržati istu dozu
• Stupanj 2		
-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
• Stupanj 3		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	75%
-2. pojavljivanje		50%
-3. pojavljivanje	Liječenje trajno obustaviti	Nije primjenjivo
• Stupanj 4		
-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

Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete

Tablica 4 Raspored smanjivanja doze kapecitabina (ciklusi od 3 tjedna ili kontinuirano liječenje)

	Puna doza 1250 mg/m ²	Doza od 1250 mg/m ² (dvaput dnevno)				
		Broj tableta od 150 mg, 300 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
Površina tijela (m ²)	Doza po jednoj primjeni (mg)	150 mg	300 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	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2.19	2800	-	1	5	2150	1450

*Prema općim kriterijima toksičnosti skupine za klinička ispitivanja Kanadskoga nacionalnog instituta za rak (engl. *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, (engl. *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 $75 \times 10^9/l$ potrebno je prekinuti liječenje kapecitabinom.

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

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kada 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 ciklusa 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 tijekom ciklusa 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 odgovarajućoj Uputi za propisivanje.

Ukoliko 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 populacijama bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike sa 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 sa oštećenjem funkcije jetre uzrokovanom cirozom ili hepatitisom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kapecitabin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatina manji od 30 ml/min [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 Accord treba prekinuti. Preporuke o prilagodbi doziranja u slučaju oštećenja bubrežne funkcije odnose se i na monoterapiju i na kombiniranu primjenu (vidjeti također ispod dio „Starije osobe“).

Starije osobe:

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

Pri primjeni kapecitabina u kombinaciji s drugim lijekovima stariji bolesnici (≥ 65 godina) su imali više nuspojava 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 nuspojava 3. ili 4. stupnja i ozbiljnih nuspojava povezanih s liječenjem (vidjeti dio 5.1). Bolesnicima u dobi od 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 indikaciji karcinoma kolona, kolorektalnog karcinoma, karcinoma želuca i karcinoma dojke.

Način primjene

Kapecitabin Accord tablete moraju se progutati cijele s vodom najkasnije 30 minuta nakon obroka. Kapecitabin Accord tablete ne smiju se drobiti ni lomiti.

4.3 Kontraindikacije

- Prethodne teške i neočekivane nuspojave na fluoropirimidinsku terapiju,
- Preosjetljivost na kapecitabin ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1 ili fluorouracil,
- 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

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

Proljev

Bolesnike s teškim proljevom treba 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 treba 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), potrebno je 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

Sindrom šaka-stopalo poznat i kao kožna reakcija na šakama i stopalima ili palmarno-plantarna eritrodisestezija ili akralni eritem izazvan kemoterapijom).

Sindrom šaka-stopalo 1. stupnja definiran je utrnulošću, disestezijom/parestezijama, trncima, bezbolnim otokom ili eritemom šaka i/ili stopala i/ili nelagodnom koja ne ometa bolesnika u svakodnevnim aktivnostima.

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

Sindrom šaka-stopalo 3. stupnja očituje se vlažnim ljuštenjem, ulceriranjem, 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 sindrom 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 dekspanthenol djelotvoran za profilaksu sindroma šaka-stopalo u bolesnika liječenih lijekom Kapecitabin Accord.

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 intervala). 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. Posebna pozornost se mora obratiti na bolesnike s ozbiljnom bolešću srca, aritmijama i anginom pectoris u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

Hipokalcemija ili hiperkalcemija

Tijekom liječenja kapecitabinom zabilježena je pojava hipokalcemije ili hiperkalcemije. Pozornost se mora obratiti na bolesnike s već postojećom hipokalcemijom ili hiperkalcemijom (vidjeti dio 4.8).

Bolest središnjeg ili perifernog živčanog sustava

Pozornost se mora obratiti na bolesnike s bolešću središnjeg ili perifernog živčanog sustava, primjerice s metastazama u mozgu ili neuropatijom (vidjeti dio 4.8).

Šećerna bolest ili poremećaji elektrolita

Pozornost se mora obratiti na bolesnike sa šećernom bolešću ili poremećajem elektrolita koji se mogu pogoršati tijekom liječenja kapecitabinom.

Antikoagulacijska terapija derivatima kumarina

Tijekom ispitivanja interakcije s jednokratnom dozom varfarina uočeno je znatno povećanje površine ispod krivulje (AUC) (+57%) S-varfarina. Ovi rezultati upućuju 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, primjenu kapecitabina treba pomno nadzirati u bolesnika s blago do umjereno narušenom funkcijom jetre, bez obzira na to ima li bolesnik ili ne 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 $\leq 3,0$ x iznad gornje granice normale, odnosno ako jetrene aminotransferaze padnu $\leq 2,5$ x iznad gornje granice normale.

Oštećenje bubrežne funkcije

Incidencija nuspojava 3. i 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): 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 Kapecitabin Accord (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 ograničavanja te toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Nedostatak DPD-a treba smatrati parametrom koji se uzima u obzir zajedno s drugim rutinskim mjerama za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može utjecati na djelotvornost liječenja. Ako ne dođe do ozbiljne toksičnosti, sljedeće doze mogu se povećati uz pažljivo praćenje.

Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a

Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije uvođenja lijeka Kapecitabin Accord 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 DPYD-a 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 potpun ili gotovo potpun izostanak enzimске aktivnosti DPD-a.

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

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu DPYD u 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 do 0,1 %.

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena DPYD u drugim populacijama osim bijelaca su ograničeni. Trenutačno 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 potpun i 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 da su povezane s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da vrijednosti uracila u krvi od ≥ 150 ng/ml ukazuju na potpuni nedostatak DPD-a i da su povezane 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 potrebi.

Teške kožne reakcije

Kapecitabin Accord može potaknuti razvoj teških kožnih reakcija poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Primjenu lijeka Kapecitabin Accord potrebno je trajno obustaviti u bolesnika koji razviju tešku kožnu reakciju tijekom liječenja.

Pomoćne tvari

S obzirom da ovaj lijek sadržava kao pomoćnu tvar bezvodnu laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

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 citokroma P-450 2C9

Osim s varfarinom, nikakve formalne studije interakcije između kapecitabina i drugih CYP2C9 supstrata nisu provedene. Kapecitabin se treba pažljivo davati kada se primjenjuje zajedno s 2C9

supstratima (npr. fenitoinom). Vidjeti dolje interakcije s kumarinskim antikoagulansima i dio 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 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 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 ne utječe na izoenzime 1A2 i 3A4. U bolesnika koji kapecitabin uzimaju istodobno s kumarinskim antikoagulansima treba redovito pratiti promjene koagulacijskih parametara (PV 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 utjecaja na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita. Međutim folinatna kiselina djeluje na farmakodinamiku kapecitabina te njegova toksičnost može biti povećana folinatnom 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 folinatnom kiselinom (30 mg oralno dvaput 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 aluminijev hidroksid i magnezijev hidroksid na farmakokinetiku kapecitabina. Uočeno je blago povećanje koncentracije kapecitabina i jednog metabolita (5'-DFCR) u plazmi. Na ostala 3 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 debelog crijeva MTD kapecitabina iznosi 2000 mg/m² dnevno 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 reproduktivne dobi/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da izbjegnu trudnoću za vrijeme liječenja kapecitabinom. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja kapecitabinom, mora joj se objasniti moguće štetno djelovanje na fetus. Potrebno je primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja 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 trudnim ženama. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama primjena kapecitabina djelovala je embrioletalno i teratogeno. Ovi nalazi su očekivani učinci derivata fluoropirimidina. Kapecitabin je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kapecitabin u majčino mlijeko u ljudi. 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 kapecitabina na plodnost. Pivotalne studije kapecitabina uključivale su žene reproduktivne dobi i muškarce samo ako su se složili da koriste prihvatljivu metodu kontracepcije kako bi izbjegli trudnoću za vrijeme trajanja studije i razuman period poslije. U studijama na životinjama utjecaj na plodnost je zabilježen (vidjeti dio 5.3)

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Kapecitabin malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na 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 ispitivanjima, uključujući njihov dizajn i glavne rezultate o djelotvornosti.

Najčešće prijavljivane i/ili klinički značajne nuspojave povezane s terapijom su poremećaji probavnog sustava (naročito proljev, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, stomatitis), sindrom šaka-stopalo

(palmarno-plantarna eritrodisezija), 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 5 za kapecitabin u monoterapiji i u Tablici 6 za kapecitabin u različitim kemoterapijskim protokolima pri različitim indikacijama.

Za klasifikaciju nuspojava prema učestalosti koriste se sljedeće oznake: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake od tih kategorija nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Monoterapija kapecitabinom

U Tablici 5 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 prema ukupnoj incidenciji iz združene analize.

Tablica 5 Sažetak povezanih nuspojava na lijek prijavljenih u bolesnika koji su liječeni kapecitabinom kao monoterapijom

Organski sustav	Vrlo često Svi stupnjevi	Često Svi stupnjevi	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (3. do 4.stupanj) 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, upala ždrijela, oralna kandidijaza, gripa, gastroenteritis, gljivična infekcija, infekcija, apsces zuba	
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	-	-	lipom	
<i>Poremećaji 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
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	anoreksija	dehidracija, gubitak tjelesne težine	šećerna bolest, hipokalemija, poremećaj teka, malnutricija, hipertrigliceridemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	nesanica, depresija	stanje smetenosti, napad panike, depresivno raspoloženje, smanjeni	

Organski sustav	Vrlo često Svi stupnjevi	Često Svi stupnjevi	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (3. do 4.stupanj) ili one koje se smatraju medicinski značajnima</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
			libido	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	-	glavobolja, letargija, omaglica, parestezije, disgeuzija	afazija, oštećenje pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, poremećaji osjeta, periferna neuropatija	toksična leukoencefalopatija (vrlo rijetko)
<i>Poremećaji oka</i>	-	pojačano suzenje konjunktivitis, nadražaj očiju	smanjena oštrina vida, diplopija	stenozna lakrimalnog kanala (rijetko), poremećaji rožnice (rijetko), keratitis (rijetko), <i>keratitis punctata</i> (rijetko)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	-	vertoglavica, bol u uhu	
<i>Srčani poremećaji</i>	-	-	nestabilna angina, angina pectoris, ishemijski miokarda/infarkt, fibrilacija atrijska, 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 trbuhu	gastrointestinalno krvarenje, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, flatulencija, suha usta	opstrukcija crijeva, 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	žutica	zatajenje jetre (rijetko),

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (3. do 4.stupanj) ili one koje se smatraju medicinski značajnima</i>	Rijetko/vrlo rijetko <i>(iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)</i>
		testovima jetrene funkcije		kolestatski hepatitis (rijetko)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske*	osip, alopecija, eritem, suha koža, svrbež, hiperpigmentacija kože, makularni osip, ljuštenje kože, dermatitis, poremećaj pigmentacije, promjene na noktima	plik, vried kože, osip, urtikarija, fotosenzibilna reakcija, palmarni eritem, oticanje lica, purpura, reakcija na ozračenom mjestu	kožni lupus eritematozus (rijetko), teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize (vrlo rijetko) (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	-	bol u ekstremitetima, bol u leđima, bol u zglobovima	oticanje zglobova, bol u kostima, bol u licu, ukočenost mišića i zglobova, mišićna slabost	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	-	-	hidronefroza, urinarna inkontinencija, hematurija, noćno mokrenje, 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 6 nalazi se popis nuspojava povezanih s primjenom kapecitabina u različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama, koji se temelji na sigurnosnim podacima dobivenim od 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 5). Manje česte nuspojave koje su prijavljene kod kapecitabina u kombiniranoj terapiji su u skladu s nuspojavama prijavljenima kod monoterapije kapecitabinom ili prijavljenima kod monoterapije lijekom koji se može primjenjivati u kombinaciji sa kapecitabinom (kombinacijski lijek) (u literaturi i/ili odgovarajućim sažecima opisa svojstava lijeka).

Neke od nuspojava su reakcije koje se često vidaju pri primjeni kombinacijskog lijeka (npr. periferna senzorna neuropatija kod docetaksela ili oksaliplatine, povišeni krvni tlak kod bevacizumaba). Ipak

pogoršanje istih zbog uzimanja kapecitabina se ne može isključiti.

Tablica 6 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 <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	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>	smanjen apetit	hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezija, hipokalcemija, hiperglikemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	poremećaji spavanja, anksioznost	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	parestezije, disestezija, 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 atrijska, 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 sredoprsja</i>	grlobolja, disestezija ždrijela	štucavica, faringolaringealna bol, disfonija	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, dispepsija	krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, ulceracije usne šupljine,	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
		gastritis, distenzija abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u usnoj šupljini, disfagija, rektalno krvarenje, bol u donjem dijelu abdomena, oralna disestezijska, oralna parestezijska, oralna hipoestezijska, neugodan osjećaj 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>	bol u mišićima, bol u zglobovima, bol u ekstremitetima	bol u čeljusti, spazmi 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, osjetljivost na promjene temperature okoline	upala sluznica, bol u ekstremitetima, bol, zimica, bol u prsnoj koži, bolest slična gripi, +vrućica, reakcije na infuziju, reakcije na mjestu injiciranja, bol na mjestu davanja infuzije, bol na mjestu injiciranja	
<i>Ozljede, otrovanja i proceduralne komplikacije</i>		kontuzija	

+ za svaki pojam učestalost se temeljila na nuspojavama na lijek 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 dvaput dnevno od 1. do 14. dana ciklusa svaka 3 tjedna učestalost od 22% do 30% svih stupnjeva sindroma šaka-stopalo uočena je u ispitivanjima kombinirane terapije kapecitabinom.

Metaanaliza 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom ili kapecitabinom u različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama (karcinom debelog cijeva, kolorektalni karcinom, karcinom želuca i 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 s 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 nasuprot ≥ 1).

Proljev (vidjeti dio 4.4)

U do 50% bolesnika je uočeno da kapecitabin može inducirati pojavu proljeva.

Rezultati metaanalize 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom su pokazali da su u svim ispitivanjima sljedeći 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 su bili 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 kao monoterapije, 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 bolesnika

Stariji bolesnici (vidjeti dio 4.2)

Analiza podataka o sigurnosti primjene kod bolesnika u dobi od 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 u dobi od 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 metaanalize 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 i smanjenim rizikom razvoja neutropenije.

Spol

Rezultati metaanalize 14 kliničkih ispitivanja na 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%) nasuprot 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 djelatnika 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, antimetaboliti, analozi pirimidina, 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 ksenografskim modelima humanog karcinoma kapecitabin je pokazao sinergističko djelovanje u kombinaciji s docetakselom, što se može dovesti u vezu s povećanjem aktivnosti timidin fosforilaze uzrokovane docetakselom.

Postoje dokazi da u anaboličkom putu metabolizma 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 slučajnim odabirom 1987 bolesnika liječeno je kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno kroz 2 tjedna nakon čega slijedi jednodnevna pauza, ciklusi u 3-tjednim

intervalima u razdoblju od 24 tjedna) ili 5-FU i leukovorinom (protokol Mayo klinike: 20 mg/m² leukovorina intravenski i 425 mg/m² 5-FU intravenski u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana u razdoblju od 24 tjedna). Kapecitabin je bio najmanje jednako učinkovit kao 5-FU/LV intravenski prema analizi preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika liječenih po protokolu (omjer hazarda 0,92; 95% 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 hazarda 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. Multivarijatna 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 pokazala superiornijom u odnosu na 5-FU/LV u preživljenju bez znakova bolesti (omjer hazarda 0,849; 95% CI: 0,739 – 0,976; p = 0,0212) kao i u sveukupnom preživljenju (omjer hazarda 0,828; 95% CI: 0,705 – 0,971; p = 0,0203).

Kombinirana terapija u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva

Podaci iz faze III multicentričnog, randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III (Dukes C) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom debelog crijeva (ispitivanje NO16968). U tom ispitivanju slučajnim odabirom 944 bolesnika liječeno je kapecitabinom u 3-tjednim ciklusima tijekom 24 tjedna (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi jednodnevna pauza) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m² 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 hazarda=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 za sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, preživljenje bez znakova povrata bolesti potvrđuje te rezultate s omjerom hazarda 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 hazarda 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 protokol (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 faze III dvaju jednako oblikovanih, multicentričnih, randomiziranih i kontroliranih kliničkih ispitivanja (SO14695; SO14796) podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tim je ispitivanjima skupina od 603 bolesnika randomizirana na liječenje kapecitabinom (1250 mg/m²/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/m² leukovorina intravenski i zatim 425 mg/m² 5-FU intravenski u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (prema prosudbi istraživača) 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 podataka o usporedbi monoterapije kapecitabinom i kombinirane terapije u prvoj liniji liječenja kolorektalnoga karcinoma

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 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. Protokoli liječenja su prikazani u Tablici 7.

Tablica 7 Protokoli liječenja u ispitivanju NO16966 (mCRC)

	Liječenje	Početna doza	Raspored
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 i bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² intravenski/2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka 2 tjedna
	leukovorin	200 mg/m ² intravenski/2 sata	leukovorin prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna
	5-fluorouracil	intravenski bolus 400 mg/m ² , nakon kojeg slijedi 600 mg/ m ² intravenski/22 sata	intravenski bolus/infuzija 5-fluorouracila prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg intravenski/30 – 90 min	prvog dana, prije FOLFOX-4 protokola, svaka 2 tjedna
XELOX ili XELOX i bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² intravenski/2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka 3 tjedna kapecitabin oralno dvaput dnevno tijekom 2 tjedna (nakon čega slijedi jedan tjedan pauze)
	kapecitabin	1000 mg/m ² oralno dvaput dnevno	
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg intravenski/30 – 90 min	prvog dana, prije XELOX protokola, svaka 3 tjedna
5-fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Utvrđeno je da liječenje XELOX protokolom nije inferiorno 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 8). Rezultati ispitivanja također pokazuju da je XELOX protokol ekvivalentan FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 8). 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 hazarda 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 8. No, analiza preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja nije potvrdila rezultate općenite analize preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja: omjer hazarda 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 8 Ključni rezultati djelotvornosti iz analize o neinferiornosti 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 hazarda (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; 1,4)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DODATNA GODINA PRAĆENJA			
Populacija	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda (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

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 primjene kapecitabina (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) u prvoj liniji liječenja, primjene irinotekana (350 mg/m² 1. dana) u drugoj liniji te, na kraju, liječenja kombinacijom kapecitabina (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) i oksaliplatina (130 mg/m² 1. dana) u trećoj liniji liječenja. Kombinirana terapija sastojala se od primjene kapecitabina (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) u kombinaciji s irinotekanom (250 mg/m² 1. dana) (XELIRI protokol) u prvoj liniji liječenja, a zatim od primjene kapecitabina (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) i oksaliplatina (130 mg/m² 1. dana) 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 mjeseca) za monoterapiju kapecitabinom i 7,8 mjeseci (95% CI 7,0 – 8,3 mjeseca; 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 (proljevanje 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 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/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana uz primjenu irinotekana u dozi od 250 mg/m² 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/m² tijekom 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 (u dozi od 800 mg/m² dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega slijedi pauza od 7 dana), irinotekan (200 mg/m² kao 30-minutna infuzija 1. dana svaka 3 tjedna) i bevacizumab (7,5 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/m² dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega slijedi pauza od 7 dana), oksaliplatinom (130 mg/m² kao 2-satna infuzija 1. dana svaka 3 tjedna) i bevacizumabom (7,5 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:

Tablica9 Ključni podaci o djelotvornosti ispitivanja AIO KRK

	XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)	Modificiran XELIRI + bevacizumab (ITT: N= 120)	Omjer hazarda 95% CI P-vrijednost
Preživljenje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
Medijan preživljenja 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 preživljenja			
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 (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 liječeni irinotekanom u kombinaciji 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 7. 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 10). Rezultati također pokazuju da je XELOX protokol jednako učinkovit kao FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 10). Medijan praćenja u vrijeme primarnih analiza u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bio je 2,1 godinu; podaci iz analiza nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja također su sadržani u Tablici 10.

Tablica 10 Ključni rezultati djelotvornosti iz analize neinferiornosti 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 hazarda (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 hazarda (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 slučajnim odabirom liječeno 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 3 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 3 tjedna). Kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom nije bio inferiorniji od kombinacije 5-FU i cisplatina s obzirom na preživljenje bez znakova progresije bolesti u analizi prema protokolu (omjer hazarda 0,81; 95% CI 0,63 do 1,04). Medijan preživljenja bez znakova progresije bolesti iznosio je 5,6 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatina) naspram 5,0 mjeseci (kombinacija 5-FU i cisplatina). Omjer hazarda za trajanje preživljenja (ukupno preživljenje) bio je sličan omjeru hazarda preživljenja bez progresije bolesti (omjer hazarda 0,85; 95% CI 0,64 do 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 ispitivanja faze III provedenog radi usporedbe kapecitabina s 5-FU i oksiplatine s cisplatinom 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 faktorijalnom dizajnu 2x2 u jednu od sljedeće 4 skupine:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dan, 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 hazarda 0,86; 95% CI 0,8 do 0,99) i liječenje oksaliplatinom u usporedbi s protokolima koji sadrže cisplatin (omjer hazarda 0,92; 95% CI 0,80 do 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 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, kolorektalni karcinom i uznapredovali karcinom želuca: metaanaliza
Metaanaliza šest kliničkih ispitivanja (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, 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 hazarda za ukupno preživljenje bio je 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489), 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 faze III jednog multicentričnog, randomiziranog i kontroliranog kliničkog ispitivanja 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 slučajnim odabirom 255 bolesnica liječeno kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednotjedna pauza 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 slučajnim odabirom 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). Ukupni 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 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 faze II dvaju multicentričnih kliničkih ispitivanja opravdavaju monoterapiju 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 (procjena istraživača) 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

Metaanaliza 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 bolesnice koje su liječene kapecitabinom, a koje su razvile sindrom šaka-stopalo (HFS), imaju duži period ukupnog preživljenja u usporedbi s bolesnicama koje nisu razvile HFS: medijan ukupnog preživljenja iznosio je 1100 dana (95% CI 1007; 1200) u usporedbi s 691 dan (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 podnošenja rezultata ispitivanja za referentni lijek koji sadrži kapecitabin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama 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-a bila je 30%-35% veća 14. dan. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje sistemnu izloženost 5-FU-u više nego proporcionalno dozi zbog nelinearne farmakokinetike aktivnoga 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•sat/ml iznosile su 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 i 36,3.

Distribucija

In vitro ispitivanja na 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 pomoću 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 obično u nižoj razini. Enzimski 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 5,9; 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 istraživanjima, izgleda da je timidin fosforilaza većinom lokalizirana u tumorskim stromalnim stanicama.

5-FU se dalje katabolizira u manje toksičan dihidro-5-fluoruracil (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 može uzrokovati povećanu toksičnost kapecitabina (vidjeti dijelove 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 i 3,23. Kapecitabin i njegovi metaboliti većinom se izlučuju urinom; 95,5% primijenjene doze kapecitabina ponovno se nađe u urinu. Stolicom se izluči samo 2,6%. Urinom se izlučuje glavni metabolit FBAL, koji čini 57% primijenjene doze. Oko 3% primijenjene doze izluči 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 populacijama 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 jetre zbog jetrenih metastaza: prema ispitivanjima farmakokinetike u bolesnika s karcinomom koji su imali blago do umjereno narušenu funkciju jetre zbog jetrenih metastaza, bioraspoloživost kapecitabina i izloženost 5-FU mogu biti veći u usporedbi s bolesnicima koji nemaju narušenu funkciju jetre. Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije: prema ispitivanjima farmakokinetike u bolesnika s karcinomom i s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, nema dokaza da klirens kreatinina utječe 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%-tno 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 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 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 dvaput dnevno tijekom 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 cinomolguš majmuna i miševa toksične učinke na gastrointestinalnom, limfnom i hematopoteskom 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 SŽS i jetru. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produljenje PR i QT intervala) utvrđena je u cinomolgus majmuna nakon intravenske primjene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m² na dan).

Dvogodišnjim ispitivanjem karcinogenosti na miševima nije dokazana karcinogenost 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 pozitivan trend u mikronuklearnim testovima (*in vivo*) na koštanoj srži miša.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Kapecitabin Accord 150 mg i 500 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

laktoza, bezvodna
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza (E5)
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete

hipromeloza (6cps)
talk
titanijev dioksid (E171)
crveni željezov oksid (E172)
žuti željezov oksid (E172)

Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

laktoza, bezvodna
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza (E5)
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete

hipromeloza (6cps)
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Aluminij/aluminij blisteri
Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

PVC/PVdC/aluminij blisteri
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij ili PVC/PVdC/aluminij blister koji sadrži 30, 60 ili 120 filmom obloženih tableta.
Jedno pakiranje sadrži 30, 60 ili 120 filmom obloženih tableta.

PVC/PVdC/aluminij perforirani blister djeljiv na jedinične doze koji sadrži 30, 60 ili 120 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 30 x 1, 60 x 1 ili 120 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je pridržavati se postupaka za rukovanje citotoksičnim lijekovima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2012.
Datum posljednje obnove: 09. siječanj 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska.

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (Vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP) Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kapecitabin Accord 150 mg filmom obložene tablete
kapecitabin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Za PVC/PVdC/aluminij blistere
Ne čuvati na temperaturi iznad 30° C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/762/001
EU/1/12/762/002
EU/1/12/762/003
EU/1/12/762/004
EU/1/12/762/005
EU/1/12/762/006
EU/1/12/762/019
EU/1/12/762/020
EU/1/12/762/021

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kapecitabin Accord 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Kapцитabin Accord 150 mg filmom obložene tablete
kapecitabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete
kapecitabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg kapecitabina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Za PVC/PVdC/aluminij blistere
Ne čuvati na temperaturi iznad 30° C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/762/007
EU/1/12/762/008
EU/1/12/762/009
EU/1/12/762/010
EU/1/12/762/011
EU/1/12/762/012
EU/1/12/762/022
EU/1/12/762/023
EU/1/12/762/024

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kapicitabin Accord 300 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Kapцитabin Accord 300 mg filmom obložene tablete
kapecitabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Kapecitabin Accord 500 mg filmom obložene tablete
kapecitabin

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu, vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA (AKO JE POTREBNO)

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Za PVC/PVdC/aluminij blistere
Ne čuvati na temperaturi iznad 30° C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/762/013
EU/1/12/762/014
EU/1/12/762/015
EU/1/12/762/016
EU/1/12/762/017
EU/1/12/762/018
EU/1/12/762/025
EU/1/12/762/026
EU/1/12/762/027

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kapacitabin Accord 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Kapцитabin Accord 500 mg filmom obložene tablete
kapecitabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Kapecitabin Accord 150 mg filmom obložene tablete **Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete** **Kapecitabin Accord 500 mg filmom obložene tablete** kapecitabin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kapecitabin Accord i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kapecitabin Accord
3. Kako uzimati Kapecitabin Accord
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kapecitabin Accord
6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

1. Što je Kapecitabin Accord i za što se koristi

Kapecitabin Accord pripada skupini lijekova pod nazivom "citostatici", koji zaustavljaju rast stanica raka. Kapecitabin Accord sadrži kapecitabin, koji sam po sebi nije citostatik. Tek nakon što se apsorbira u organizmu, mijenja se u djelatnu antikarcinogenu tvar (više u tumorskom tkivu nego u zdravom tkivu).

Kapecitabin Accord se koristi za liječenje karcinoma debelog crijeva, rektuma, želuca ili dojke. Nadalje, Kapecitabin Accord se koristi kako bi se spriječila pojava novog karcinoma debelog crijeva nakon što je tumor u potpunosti kirurški uklonjen.

Kapecitabin Accord se može primijeniti samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kapecitabin Accord

Nemojte uzimati Kapecitabin Accord

- ako ste alergični (preosjetljivi) na kapecitabin ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (navedeni u dijelu 6). Morate obavijestiti svog liječnika ako znate da ste alergični ili preosjetljivi na ovaj lijek,
- ako ste ranije imali teške reakcije na terapiju fluoropirimidinima (skupinu antikancerogenih lijekova kao što je fluorouracil)
- ako ste trudni ili ako dojite,
- ako imate izrazito nisku razinu bijelih krvnih stanica ili trombocita u krvi (leukopenija, neutropenija ili trombocitopenija)
- ako imate teške tegobe jetre ili bubrega,
- ako znate da nemate nikakvu aktivnost enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD-a) (potpun nedostatak DPD-a)
- ako se liječite ili ste se u zadnja 4 tjedna liječili brivudinom u sklopu liječenja herpes zoster (vodene kozice ili herpes zoster).

Upozorenja i mjere opreza

Prije početka liječenja Kapecitabinom Accord, porazgovarajte s liječnikom ili ljekarnikom ako

- znate da imate djelomičan nedostatak aktivnosti enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)
- ako neki član Vaše obitelji ima djelomičan ili potpun nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)
- imate bolest jetre ili bubrega
- imate ili ste imali srčane probleme (na primjer nepravilan rad srca) ili bolove u prsima, čeljusti i leđima, koji se javljaju uslijed fizičkog napora, a zbog problema s protokom krvi do srca
- imate bolest mozga (na primjer rak koji se proširio na mozak) ili oštećenja živaca (neuropatija)
- imate poremećaj razine kalcija (vidljivo u nalazima krvi)
- imate šećernu bolest
- možete zadržati hranu ili vodu u vašem tijelu uslijed jake mučnine ili povraćanja
- imate proljev
- ste ili postajete dehidrirani
- imate neravnotežu iona u krvi (neravnoteža elektrolita vidljiva u nalazima)
- ste ranije imali očnih tegoba jer će vam možda biti potrebna dodatna kontrola očiju
- imate tešku kožnu reakciju.

Nedostatak DPD-a:

Nedostatak DPD-a genski je poremećaj koji obično nije povezan sa zdravstvenim problemima, osim ako ne primete određene lijekove. Ako imate nedostatak DPD-a i uzimate Kapecitabin Accord, imate povećan rizik od teških nuspojava (navedenih u dijelu 4. Moguće nuspojave). Preporučuje se da se prije početka liječenja provede test kako bi se utvrdilo imate li nedostatak DPD-a. Ako nemate nikakvu aktivnost tog enzima, ne smijete uzimati Kapecitabine Accord. Ako imate smanjenu aktivnost ovog enzima (djelomičan nedostatak), liječnik će Vam možda propisati smanjenu dozu. Ako je test na nedostatak DPD-a negativan, i dalje se mogu javiti teške i po život opasne nuspojave.

Djeca i adolescenti

Kapecitabin Accord nije indiciran u djece i adolescenata. Kapecitabin Accord nemojte davati djeci i adolescentima.

Drugi lijekovi i Kapecitabin Accord

Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je vrlo važno jer istovremeno uzimanje više lijekova može pojačati ili oslabiti učinak lijeka.

Tijekom liječenja kapecitabinom ne smijete uzimati brivudin (antivirusni lijek za liječenje herpes zostera ili vodenih kozica). To uključuje i razdoblja pauze u liječenju, tijekom kojih ne uzimate tablete kapecitabina.

Ako ste uzimali brivudin, morate pričekati najmanje 4 tjedna od završetka liječenja brivudinom do početka liječenja kapecitabinom. Pogledajte i dio „Nemojte uzimati lijek Kapecitabin Accord“.

Također, trebate biti posebno oprezni ako uzimate neki od ovih lijekova:

- lijekove za giht (alopurinol),
- lijekove protiv zgrušavanja krvi (kumarin, varfarin),
- lijekove protiv napadaja ili nevoljnog drhtanja (fenitoin),
- lijek za liječenje raka (interferon alfa)
- radioterapiju i određene lijekove za liječenje karcinoma (folinatna kiselina, oksapilatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan).
- lijekove za liječenje nedostatka folatne kiseline.

Kapecitabin Accord s hranom i pićem

Kapecitabin Accord uzmite najkasnije 30 minuta nakon jela.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da bi mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Kapecitabin Accord ne smijete uzimati ako ste trudni ili mislite da ste trudni.

Ako uzimate Kapecitabin Accord ne smijete dojiti tijekom liječenja i još 2 tjedna nakon posljednje doze.

Ako ste žena koja može zatrudnjati, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Kapecitabin Accord i još 6 mjeseci nakon posljednje doze.

Ako ste muškarac i imate partnericu koja može zatrudnjati, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Kapecitabin Accord i još 3 mjeseca nakon posljednje doze.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Kapecitabin Accord možete osjećati omaglicu, mučninu ili umor. Stoga postoji mogućnost utjecaja Kapecitabina Accord na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte voziti ako osjećate omaglicu, mučninu ili umor nakon uzimanja ovog lijeka.

Kapecitabin Accord sadrži laktozu

Ovaj lijek sadrži laktozu. Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, obratite mu se prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Kapecitabin Accord

Ovaj lijek uvijek uzimajte točno onako kako vam je rekao vaš liječnik ili ljekarnik. Posavjetujte se s vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kapecitabin Accord treba propisati samo liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv karcinoma.

Liječnik će Vam propisati dozu i način primjene koji je najučinkovitiji za Vas. Doza Kapecitabina Accord ovisi o Vašoj tjelesnoj površini, a izračunava se na temelju Vaše visine i težine. Uobičajena doza za odrasle iznosi 1250 mg/m² tjelesne površine koja se uzima dvaput dnevno (ujutro i navečer). Ovdje su navedena dva primjera: osoba čija tjelesna težina iznosi 64 kg, a visina 1,64 m ima tjelesnu površinu od 1,7 m² te mora uzimati 4 tablete od 500 mg i 1 tabletu od 150 mg dvaput dnevno. Osoba čija tjelesna težina iznosi 80 kg, a visina 1,80 m ima tjelesnu površinu od 2,00 m² mora uzimati 5 tableta od 500 mg dvaput dnevno.

Liječnik će Vam reći koja doza Vam je potrebna, kada je uzeti i koliko dugo je morate uzimati.

Liječnik će možda zahtijevati da za svaku dozu uzimate kombinaciju tableta od 150 mg i 500 mg.

- Tablete uzimajte **ujutro i navečer**, kako Vam je propisao liječnik.
- Tablete uzimajte najkasnije **30 minuta nakon što završite s jelom** (doručkom i večerom) i **progutajte ih cijele, s vodom. Nemojte drobiti ni lomiti tablete. Ako Kapecitabin Accord tablete ne možete progutati cijele, obavijestite o tome svog zdravstvenog radnika.**
- Važno je da lijek uzimate na način koji Vam je propisao liječnik.

Kapecitabin Accord se preporučuje uzimati 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze (bez uzimanja tableta). To razdoblje od 21 dan smatra se jednim ciklusom liječenja.

U kombinaciji s drugim lijekovima uobičajena doza za odrasle može biti manje od 1250 mg/m² tjelesne površine, i moguće je da ćete uzimati tablete u drugo vrijeme (npr. svaki dan, bez prekida).

Ako uzmete više Kapecitabina Accord nego što ste trebali

Ako uzmete više Kapecitabina Accord nego što ste trebali obratite se svom liječniku čim prije, prije uzimanja sljedeće doze.

Možda ćete imati sljedeće nuspojave ako uzmete puno više kapecitabina nego što ste trebali, mučninu i povraćanje, proljev, upalu ili ulceraciju u probavnom sustavu ili ustima, bol ili krvarenje iz crijeva ili želuca, ili smanjenje koštane srži (smanjenje određene vrste krvnih stanica). Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od ovih simptoma.

Ako ste zaboravili uzeti Kapecitabin Accord

Nemojte uzeti propuštenu dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Umjesto toga nastavite uzimati lijek prema propisanom rasporedu i posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Ako prestanete uzimati Kapecitabin Accord

Nema nuspojava uzrokovanih prestankom liječenja kapecitabinom. Ako slučajno uzimate antikoagulanse kumarinskog tipa (koji sadrže npr. fenoprokumon), nakon prestanka uzimanja kapecitabina možda će vam liječnik morati prilagoditi dozu antikoagulansa.

Ako imate dodatnih pitanja kako uzimati ovaj lijek, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, i ovaj lijek može izazvati nuspojave, iako se one ne javljaju kod svih osoba.

Odmah **PRESTANITE** uzimati Kapecitabin Accord i obratite se liječniku ako se pojave neki od ovih simptoma:

- **proljev:** ako se pražnjenje crijeva poveća za 4 ili više pražnjenja u usporedbi s normalnim svakodnevnim pražnjenjem crijeva ili ako imate proljev noću.
- **povraćanje:** ako povratite više od jednom u 24 sata.
- **mučnina:** ako izgubite apetit, a količina hrane koju svakodnevno konzumirate znatno je manja nego inače.
- **stomatitis:** osjećate li bol, crvenilo, oteklinu ili imate rane u ustima i/ili grlu.
- **kožna reakcija na rukama i stopalima:** ako osjećate bol, imate otečene, crvene ruke i/ili stopala ili trnci u rukama i/ili stopalima.
- **vrućica:** ako imate temperaturu od 38°C ili više.
- **upala:** ako primijetite znakove upale uzrokovane bakterijom ili virusom, ili drugim organizmima.
- **bol u prsima:** ako osjetite bol u sredini prsnog koša, osobito ako se pojavi tijekom vježbanja.
- **Stevens-Johnsonov sindrom:** ako dobijete bolan crveni ili ljubičasto-crveni osip koji se širi i počnu se javljati mjehurići i/ili druga oštećenja na sluznici (npr. u ustima i na usnicama), osobito ako ste ranije bili osjetljivi na svjetlost ili imali infekcije dišnog sustava (npr. bronhitis) i/ili vrućicu.
- **Nedostatak DPD-a:** Ako imate nedostatak DPD-a, imate povećan rizik od akutnog ranog nastupa toksičnosti i teških, po život opasnih ili smrtonosnih nuspojava koje uzrokuje Kapecitabin Accord (npr. stomatitis, upala sluznica, proljev, neutropenija i neurotoksičnost).
- **Angioedem:** Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma jer će vam možda biti potrebno hitno liječenje: oticanje – uglavnom lica, usana, jezika ili grla koje otežava gutanje ili disanje, svrbež i osipi. To može biti znak angioedema.

Ako se zamijete u ranoj fazi, te se nuspojave povlače unutar 2 do 3 dana nakon prestanka liječenja. Ako se nuspojave ne povuku, odmah se obratite svom liječniku. Liječnik će vam možda savjetovati da ponovno počnete liječenje manjom dozom.

Ako se tijekom prvog ciklusa liječenja pojave teški stomatitis (ranice u ustima i/ili grlu), upala sluznice, proljev, neutropenija (povećan rizik od infekcija) ili neurotoksičnost, moguće je da je to povezano s nedostatkom DPD-a (pogledajte dio 2. Upozorenja i mjere opreza).

Kožna reakcija na šakama i stopalima može dovesti do gubitka otisaka prstiju, što može utjecati na Vašu identifikaciju skeniranjem otisaka prstiju.

Dodatno na gore navedeno, kada se kapecitabin koristi sam, **vrlo česte** nuspojave koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba su:

- Bol u trbuhu
- Osip, suha koža ili svrbež
- Umor
- Gubitak apetita (anoreksija)

Ove nuspojave mogu postati teške, stoga je važno da se **uvijek obratite svom liječniku odmah** čim uočite nuspojave. Liječnik vam može savjetovati da smanjite dozu i/ili privremeno prestanete uzimati Kapecitabin Accord. Time će se smanjiti vjerojatnost da se nuspojave produlje i razviju u težem obliku.

Ostale nuspojave su:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica ili crvenih krvnih stanica (uočeno u nalazima)
- dehidracija, gubitak tjelesne težine
- nesanica (insomnija), depresija
- glavobolja, pospanost, omaglica, abnormalna osjetljivost kože (obamrlost ili trnci), promjene okusa
- nadražaj očiju, pojačano suzenje očiju, crvenilo očiju (konjunktivitis)
- upala vena (tromboflebitis)
- nedostatak zraka, krvarenje iz nosa, kašalj, curenje iz nosa
- herpes na usnici ili druge infekcije herpesom
- infekcije pluća ili dišnog sustava (npr. upala pluća ili bronhitis)
- krvarenje iz crijeva, zatvor, bolovi u gornjem dijelu trbuha, probavne tegobe, prekomjerni vjetrovi, suhoća usta
- osip na koži, gubitak kose (alopecija), crvenilo kože, suhoća kože, svrbež (pruritus), promjena boje kože, gubitak kože, upala kože, poremećaj noktiju
- bolovi u zglobovima ili udovima (ekstremitetima), bolovi u prsima ili leđima
- vrućica, oticanje udova, osjećaj da ste bolesni
- problemi s funkcijom jetre (na rezultatima nalaza krvi) i povišen bilirubin u krvi (koji se izlučuje iz jetre)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) su:

- infekcije krvi, infekcije mokraćnog sustava, infekcija kože, infekcije u nosu i grlu, gljivične infekcije (uključujući i u ustima), gripa, gastroenteritis, apsces zuba
- kvržice ispod kože (lipom)
- smanjenje broja krvnih stanica, uključujući trombocite, razrjeđivanje krvi (vidljivo u nalazima)
- alergija
- dijabetes, smanjenje kalija u krvi, pothranjenost, povišenje triglicerida u krvi
- osjećaj zbunjenosti, napadi panike, depresivno raspoloženje, smanjen libido
- poteškoće pri govoru, slabljenje pamćenja, gubitak koordinacije pokreta, poremećaji ravnoteže, nesvjestica, oštećenja živaca (neuropatija) i problemi s osjetilima
- zamagljenje vida i dvoslike
- vrtoglavica, bolovi u uhu.
- nepravilan rad srca i lupanje srca (aritmija), bolovi u prsnom košu i srčani udar (infarkt)
- krvni ugrušci u dubinskim venama, visoki ili niski krvni tlak, navale vrućine, hladni udovi (ekstremiteti), ljubičaste mrlje na koži
- krvni ugrušci u venama u plućima (plućna embolija), kolaps pluća, iskašljavanje krvi, astma, nedostatak zraka pri naporu
- opstrukcija crijeva, skupljanje tekućine u trbuhu, upala tankog ili debelog crijeva, želuca ili jednjaka, bol u donjem dijelu trbuha, nelagoda u trbuhu, žgaravica (refluks hrane iz želuca), krv u stolici
- žutica (žutilo kože i očiju)
- čirevi i mjehurići na koži, reakcije kože na sunce, crvenilo dlanova, otekline ili bol lica
- oticanje zglobova ili ukočenost zglobova, bol u kostima, slabost mišića ili ukočenost

- skupljanje tekućine u bubrežima, učestalo mokrenje tijekom noći, inkontinencija, krv u mokraći, povišeni kreatinin u krvi (znak disfunkcije bubrega)
- neuobičajeno krvarenje iz vagine
- oticanje (edemi), zimica i tresavica

Neke od ovih nuspojava javljaju se češće kad se kapecitabin primjenjuje zajedno s drugim lijekovima za liječenje raka. Ostale nuspojave primijećene u takvim okolnostima su:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) uključuju:

- smanjenje natrija, magnezija ili kalcija u krvi, povišenje šećera u krvi
- bol u žilcima
- zvonjava ili zujanje u ušima (tinitus), gubitak sluha
- upale vena
- štucanje, promjene glasa
- bol ili izmijenjen/abnormalan osjećaj u ustima, bol u čeljusti
- znojenje, noćno znojenje
- grčenje mišića
- poteškoće pri mokrenju, krv ili proteini u mokraći
- modrice ili reakcija na mjestu injekcije (uzrokovana lijekovima koje se daju putem injekcija u isto vrijeme)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba) uključuju:

- suženje ili začepljenje suznog kanala (stenoza suznog kanala)
- zatajenje jetre
- upale koje dovode do disfunkcije ili zapreke u izlučivanju žuči (kolestatski hepatitis)
- specifične promjene u elektrokardiogramu (produljenje QT intervala)
- određene vrste aritmija (uključujući ventrikularnu fibrilaciju, *torsade de pointes* i bradikardiju)
- upala oka koja uzrokuje bol u očima i moguće tegobe s vidom
- upala kože koja uzrokuje crvene luskave mrlje, a posljedica je bolesti imunološkog sustava
- angioedem (oticanje, uglavnom lica, usana, jezika ili grla, svrbež i osipi)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- teške kožne reakcije poput osipa kože, vrijedova i mjehurića koji mogu obuhvaćati vrijedove u ustima, nosu, spolnim organima, šakama, stopalima i očima (crvene i otečene oči).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem **nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kapecitabin Accord

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „Rok valjanosti“.

Za aluminij-aluminijske blistere

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za PVC/PVdC-aluminijske blistere (perforirane djeljive na jedinične doze)

Nečuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i dodatne informacije

Što Kapecitabin Accord sadrži

- Djelatna tvar je kapecitabin.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg kapecitabina.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.
- Pomoćne tvari su:
 - Jezgra tablete: bezvodna laktoza, umrežena karmelozanatrij, hipromeloza, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat
 - Ovojnica tablete (za 150 mg): hipromeloza, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid, crveni željezov oksid (E172), talk
 - Ovojnica tablete (za 300 mg): hipromeloza, titanijev dioksid (E171), talk
 - Ovojnica tablete (za 500 mg): hipromeloza, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid, crveni željezov oksid (E172), talk

Kako Kapecitabin Accord izgleda i sadržaj pakiranja

Kapecitabin Accord 150 mg filmom obložene tablete su svijetle boje breskve, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, duljine 11,4 mm i širine 5,3 mm s utisnutom oznakom „150“ na jednoj i bez oznake na drugoj strani.

Kapecitabin Accord 300 mg filmom obložene tablete su bijele do gotovo bijele boje, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, duljine 14,6 mm i širine 6,7 mm s utisnutom oznakom „300“ na jednoj i bez oznake na drugoj strani.

Kapecitabin Accord 500 mg filmom obložene tablete su boje breskve, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, duljine 15,9 mm i širine 8,4 mm s utisnutom oznakom „500“ na jednoj i bez oznake na drugoj strani.

Kapecitabin Accord je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 30, 60 ili 120 filmom obloženih tableta ili perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze koji sadrže 30 x 1, 60 x 1 ili 120 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španjolska

Proizvođač

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poljska.

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>