

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta  
Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta  
150 mg capecitabint tartalmaz filmtablettánként.

Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta  
500 mg capecitabint tartalmaz filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag

Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta  
15,6 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta  
52,0 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta  
A filmtabletta világos barackszínű, bikonvex, ovális, 11,5 mm x 5,4 mm méretű, „C” felirattal az egyik, „150” felirattal a másik oldalán.

Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta  
A filmtabletta világos barackszínű, bikonvex, ovális, 16,0 mm x 8,5 mm méretű, „C” felirattal az egyik, „500” felirattal a másik oldalán.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Capecitabine Teva a következő indikációban javallott:

- a III. stádiumú (Dukes szerinti C stádium) vastagbélrákos betegek műtét utáni adjuváns kezelésére (lásd 5.1 pont).
- a metasztatikus colorectalis rák kezelésére (lásd 5.1 pont).
- platina alapú sémával kombinálva az előrehaladott gyomorrák elsővonalbeli kezelésére (lásd 5.1 pont).
- docetaxellel kombinálva (lásd 5.1 pont) lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére, eredménytelen citotoxikus kemoterápia után. Az előző terápiának tartalmaznia kell egy antraciklint.

- monoterápiaként lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére sikertelen taxán és antraciklin tartalmú kemoterápia után vagy olyan betegeknél, akiknél további antraciklin terápia nem javallt.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Capecitabine Teva-t csak olyan orvos rendelheti, aki megfelelő képzettséggel és gyakorlattal rendelkezik a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában. Az első kezelési ciklus alatt gondos megfigyelés javasolt minden beteg esetén.

A kezelést abba kell hagyni, ha a betegség progrediál vagy elviselhetetlen toxicitás lép fel. A szokásos és a csökkentett adagok kiszámítása a testfelszín alapján a kapecitabin  $1250 \text{ mg/m}^2$  és  $1000 \text{ mg/m}^2$  kezdő dózisaira vonatkozóan az 1. illetve a 2. táblázatban található.

### Adagolás

Ajánlott adagolás (lásd 5.1 pont):

#### Monoterápia

##### *Vastagbélrák, colorectalis rák és emlőrák*

Monoterápiában adva a kapecitabin szokásos kezdő adagja a vastagbélrák adjuváns kezelésére, a metasztatikus colorectalis rák, vagy lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére  $1250 \text{ mg/m}^2$  naponta kétszer (reggel és este, ez  $2500 \text{ mg/m}^2$  napi összadagot jelent) 14 napig, amit 7 napos szünet követ. A III. stádiumban lévő vastagbélrákos betegeket ajánlott összesen 6 hónapon keresztül adjuváns kezelésben részesíteni.

#### Kombinációs terápia

##### *Vastagbélrák, colorectalis rák és gyomorrák*

Kombinációs kezelés esetén a kapecitabin javasolt kezdő adagját vagy  $800\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni, ha 14 napig naponta kétszer adják, utána 7 napos szünet, vagy  $625 \text{ mg/m}^2$ -re kell csökkenteni, ha naponta kétszer, folyamatosan adják (lásd 5.1 pont). Irinotekánnal kombinálva a javasolt kezdő adag  $800 \text{ mg/m}^2$ , ha 14 napig naponta kétszer adják, amit 7 napos szünet követ, a kombinációban adott irinotekán adagja  $200 \text{ mg/m}^2$  az 1. napon. A bevacizumab bevonása a kombinációs kezelésbe nem befolyásolja a kapecitabin kezdő dózisát. A kapecitabin és ciszplatin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél – a ciszplatin alkalmazási előírásában leírtak szerint – a ciszplatin adagolásának megkezdése előtt premedikációval megfelelő hidrátsági állapotról és hányáscsillapításról kell gondoskodni. A kapecitabin és oxaliplatin kombinációs kezelésben részesülő betegeknél hányás elleni premedikáció javasolt az oxaliplatin alkalmazási előírásában leírtak szerint. A III. stádiumban lévő vastagbélrákos betegeket ajánlott 6 hónapon keresztül adjuváns kezelésben részesíteni.

##### *Emlőrák*

Metasztatikus emlőrák kezelésében a kapecitabin javasolt kezdő adagja docetaxellel kombinálva  $1250 \text{ mg/m}^2$  naponta kétszer 14 napig, amit 7 napos szünet követ. A kombinációban alkalmazott docetaxel adagja  $75 \text{ mg/m}^2$  1 órás intravénás infúzióban, minden 3. héten adva. A docetaxel alkalmazási előírásának megfelelően egy orális kortikoszteroid, mint pl. dexametazon premedikáció megkezdése szükséges a docetaxel adása előtt a kapecitabin és docetaxel kombinált kezelésben részesülő betegeknél.

A Capecitabine Teva dózis kiszámítása

1. táblázat A szokásos és csökkentett dózisok kiszámítása a testfelszín alapján a kapecitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> kezdő adagjára vonatkozóan

	Dózis szint 1250 mg/m <sup>2</sup> (naponta kétszer)				
	Teljes dózis  1250 mg/m <sup>2</sup>	A 150 mg-os és/vagy 500 mg-os tabletták száma alkalmazásonként (alkalmazás reggel és este)		Csökkentett dózis (75%)  950 mg/m <sup>2</sup>	Csökkentett dózis (50%)  625 mg/m <sup>2</sup>
Testfelszín (m <sup>2</sup> )	Dózis alkalmazásonként (mg)	150 mg	500 mg	Dózis alkalmazásonként (mg)	Dózis alkalmazásonként (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27–1,38	1650	1	3	1300	800
1,39–1,52	1800	2	3	1450	950
1,53–1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67–1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79–1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93–2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07–2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

2. táblázat A szokásos és csökkentett dózisok kiszámítása a testfelszín alapján a kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> kezdő adagjára vonatkozóan

	Dózis szint 1000 mg/m <sup>2</sup> (naponta kétszer)				
	Teljes dózis  1000 mg/m <sup>2</sup>	A 150 mg-os és/vagy 500 mg-os tabletták száma alkalmazásonként (alkalmazás reggel és este)		Csökkentett dózis (75%)  750 mg/m <sup>2</sup>	Csökkentett dózis (50%)  500 mg/m <sup>2</sup>
Testfelszín (m <sup>2</sup> )	Dózis alkalmazásonként (mg)	150 mg	500 mg	Dózis alkalmazásonként (mg)	Dózis alkalmazásonként (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27–1,38	1300	2	2	1000	600
1,39–1,52	1450	3	2	1100	750
1,53–1,66	1600	4	2	1200	800
1,67–1,78	1750	5	2	1300	800
1,79–1,92	1800	2	3	1400	900
1,93–2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07–2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Az adagolás módosítása a kezelés folyamán

Általános

A kapecitabin adagolás toxikus hatásai tüneti kezeléssel és/vagy az adagolás módosításával (a kezelés megszakításával vagy a dózis csökkentésével) kezelhetők. Ha az adagot egyszer már csökkentették, ez nem emelhető újra egy későbbi időpontban. Olyan toxicitások megjelenése esetén, melyek a kezelőorvos megítélése szerint nem valószínű, hogy súlyosabbá vagy életveszélyessé

válhatnak, pl. alopecia, megváltozott ízlelés, körömváltozások, a kezelés ugyanazzal az adagolással folytatható, dóziscsökkentés vagy a kezelés megszakítása nélkül. A kapecitabin-kezelésben részesülő betegekkel közölni kell, hogy a tablettát szedését azonnal abba kell hagyni, ha közepes vagy súlyos toxicitást észlelnek. A toxicitás miatt kihagyott kapecitabin adagokat nem kell pótolni. Toxicitás esetén a következő dózismódosítások javasolhatók:

3. táblázat Kapecitabin dóziscsökkentési séma (3 hetes ciklusos vagy folyamatos kezelés)

Toxicitás fokozatok*	A dózis változása egy terápiás cikluson belül	Dózismódosítás a következő ciklusra/adagra (a kezdő dózis %-a)
• 1. fokozat	Változatlan dózis	Változatlan dózis
• 2. fokozat		
1. megjelenés	Megszakítani, míg 0–1. fokozatba visszatér	100%
2. megjelenés		75%
3. megjelenés		50%
4. megjelenés	A kezelést végleg abbahagyni	Nem értelmezhető
• 3. fokozat		
1. megjelenés	Megszakítani, míg 0–1. fokozatba visszatér	75%
2. megjelenés		50%
3. megjelenés		A kezelést végleg abbahagyni
4. megjelenés		
• 4. fokozat		
1. megjelenés	Végleg abbahagyni, vagy – ha az orvos úgy gondolja, hogy a beteg érdekében folytatni kell a kezelést – megszakítani, míg 0–1. fokozatba visszatér	50%
2. megjelenés	Végleg abbahagyni	Nem értelmezhető

\*A National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1), vagy a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, 4.0 verziója szerint. A kéz-láb szindrómára és hyperbilirubinaemiára vonatkozóan lásd a 4.4 pontot.

### Hematológia

Azok a betegek, akiknek kiindulási neutrofilszáma  $<1,5 \times 10^9/l$  és/vagy thrombocyta-száma  $<100 \times 10^9/l$ , nem kezelhetők kapecitabinnal. Ha egy előre nem tervezett laboratóriumi vizsgálat a kezelési ciklus alatt azt mutatja, hogy a neutrofilszám  $1,0 \times 10^9/l$  alá, vagy a vérlemezkeszám  $75 \times 10^9/l$  alá esik, a kapecitabin-kezelést meg kell szakítani.

### Dózismódosítás toxicitás miatt, a kapecitabin 3 hetes ciklusban, más gyógyszerekkel való kombinált adagolása során

A kapecitabin toxicitás miatt szükséges dózismódosítását, ha a kapecitabint 3 hetes ciklusokban, más gyógyszerekkel kombinálva adják, a fenti 3. táblázat szerint kell elvégezni, míg más gyógyszer(ek) adagolását az adott gyógyszer(ek) alkalmazási előírása szerint kell módosítani.

Egy kezelési ciklus kezdetén, ha a kapecitabinnal vagy a más gyógyszer(ek)kel végzett kezelést késleltetni kell, az összes terápia alkalmazását késleltetni kell mindaddig, amíg a kezelés megkezdésének feltételei minden gyógyszerre vonatkozóan teljesülnek.

Egy kezelési cikluson belül előforduló, a kezelőorvos megítélése szerint a kapecitabin-terápiával összefüggésbe nem hozható toxicitás esetén a kapecitabin adását folytatni kell, míg a másik gyógyszer adagját az alkalmazási előírásában foglaltaknak megfelelően módosítani kell.

Amennyiben a másik gyógyszer(ek) adagolását véglegesen abba kell hagyni, a kapecitabin-kezelést ismét el lehet kezdeni, amikor a kapecitabin-kezelés újrakezdéséhez szükséges feltételek teljesülnek.

Ez a javaslat minden indikációban és minden speciális betegcsoportra érvényes.

*A kapecitabin más gyógyszerekkel való folyamatos, kombinált adagolásakor jelentkező, toxicitás miatti dózismódosítás*

A kapecitabin más gyógyszerekkel való folyamatos, kombinált adagolásakor jelentkező, toxicitás miatti dózismódosítását a fenti 3. táblázat szerint kell elvégezni, míg az egyéb gyógyszer(ek) adagolását az adott gyógyszer alkalmazási előírása szerint kell módosítani.

*Az adagolás módosítása különleges betegcsoportokon*

*Májkárosodás*

Nem állnak rendelkezésre elegendő biztonságossági és hatásossági adatok májbetegségeken, így módosított adagolás nem adható meg. Nincsenek adatok cirrhotikus és hepatitiszes májkárosodással kapcsolatosan.

*Vesekárosodás*

A kapecitabin ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30 ml/min alatt [Cockcroft és Gault] induláskor). A 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások incidenciája közepes vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-50 ml/min induláskor) gyakoribb, mint az össz populációban. A kiinduláskor már meglévő közepes vesekárosodás esetén az adagot ajánlott az 1250 mg/m<sup>2</sup>-es kezdő dózis 75%-ára csökkenteni. A kiinduláskor közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél az 1000 mg/m<sup>2</sup>-es kezdő dózis alkalmazásakor dóziscsökkentés nem szükséges. Enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 51-80 ml/min induláskor) a kezdő dózis csökkentése nem javasolt. A beteget gondosan kell monitorozni, és a kezelést azonnal meg kell szakítani, ha 2., 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás jelentkezik a kezelés folyamán, majd a dózist a továbbiakban a fenti, 3. táblázat szerint kell változtatni. Ha a számított kreatinin-clearance a kezelés alatt 30 ml/min alá csökken, a kapecitabin-kezelést abba kell hagyni. A vesekárosodás esetén alkalmazandó adagolási módosítások monoterápia és kombinációs terápia esetén is érvényesek (lásd az „Idősek” bekezdést).

*Idősek*

Kapecitabin monoterápia esetén a kezdő dózist nem kell változtatni. 60 éves kor felett azonban a 3. és 4. fokozatú mellékhatások gyakrabban fordultak elő, mint fiatalabb betegeken.

Ha a kapecitabint más gyógyszerekkel kombinálva adták, az idős betegek (≥65 éves) több 3. fokozatú és 4. fokozatú mellékhatást tapasztaltak, mint a fiatalabb betegek, beleértve azokat is, melyek a kezelés abbahagyásához vezettek. A 60 évesnél idősebb betegek gondos megfigyelése javasolt.

- *Docetaxellel kombinálva:* a kezeléssel összefüggő 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások és a kezeléssel összefüggő súlyos mellékhatások incidenciája 60 éves vagy ennél idősebb betegek esetén (lásd 5.1 pont) növekedett. A 60 éves és ennél idősebb betegek kezelése esetén a kapecitabin kezdő dózist 75%-ára ajánlott csökkenteni (950 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer). Ha nem figyelnek meg toxicitást a csökkentett kapecitabin kezdő dózissal és docetaxellel kezelt 60 éves vagy ennél idősebb betegen, a kapecitabin dózis óvatosan emelhető naponta kétszer 1250 mg/m<sup>2</sup>-re.

*Gyermekek és serdülők*

A kapecitabinnak gyermekek esetén vastagbél-, colorectalis, gyomor- és emlőrák javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

## Az alkalmazás módja

A kapecitabin tablettát egészben étkezés után 30 percen belül, vízzel kell lenyelni.

A Capecitabine Teva tablettákat nem szabad szétörni vagy szétvágni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, valamint fluorouracillal szembeni túlérzékenység.
- Fluoropirimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben.
- Ismert, teljes dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) -aktivitás hiány (lásd 4.4 pont).
- Terhesség és szoptatás.
- Súlyos leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia.
- Súlyos májkárosodás.
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 30 ml/min alatt).
- Nemrégiben alkalmazott vagy egyidejű brivudinnal történő kezelés (lásd a 4.4 és 4.5 pont gyógyszerköölcsönhatásokra vonatkozó részeit).
- Amennyiben a kombinációs kezelési sémákban szereplő bármely gyógyszerrel szemben ellenjavallat áll fenn, az érintett gyógyszer nem alkalmazható.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Dózislimitáló toxikus hatások

Dózislimitáló toxikus hatások közé tartozik a hasmenés, hasi fájdalom, hányinger, stomatitis és kéz-láb szindróma (kéz-láb bőrreakció, palmo-plantaris erythrodisaesthesia). A legtöbb mellékhatás reverzibilis, és nem teszi szükségessé a kezelés tartós abbahagyását, bár szükség lehet az adagolás felfüggesztésére vagy a dózis csökkentésére.

#### Diarrhoea

A súlyos hasmenéses betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani, folyadék- és elektrolitpótlást kell alkalmazni, ha dehidrált állapotba kerülnek. A szokásos hasmenés elleni kezelés (pl. loperamid) alkalmazható. A NCIC CTC 2. fokozatú diarrhoea definíciója: a napi székletürítés 4-6-ra emelkedik, vagy éjszaka is történik székletürítés; 3. fokozatú diarrhoea: napi 7-9 székelés, vagy inkontinencia és malabsorptio. 4. fokozatú diarrhoea:  $\geq 10$  székelés naponta vagy masszívan véres hasmenés, vagy parenterális támogatás szükséges. Az adag csökkentését szükség szerint kell elvégezni (lásd 4.2 pont).

#### Dehidráció

A dehidrációt meg kell előzni, vagy ha kialakul, korrigálni kell. Azok a betegek, akiknél anorexia, asthenia, hányinger, hányás vagy hasmenés lép fel, gyorsan dehidrálódhatnak. A dehidráció akut veseelégtelenséget okozhat, különösen az eleve beszűkült vesefunkcióval bíró betegeknél vagy azoknál, akik a kapecitabint ismerten nefrotoxikus gyógyszerekkel egyidejűleg kapják. A dehidráció következtében kialakuló akut veseelégtelenség potenciálisan halálos kimenetelű is lehet. Amennyiben 2. fokozatú (vagy súlyosabb) dehidráció fordul elő, a kapecitabin-kezelést azonnal meg kell szakítani, és a dehidrációt korrigálni kell. A kezelést addig nem szabad újratekdeni, amíg a beteg hidrátsági állapota nem megfelelő, és valamennyi kiváltó tényező korrigálása vagy kezelése nem történt meg. Amennyiben szükséges, a súlyosbodást kiváltó mellékhatások miatt dózismódosítást kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

#### Kéz-láb szindróma

A kéz-láb szindróma egyéb elnevezései kéz-láb bőrreakció vagy palmo-plantaris erythrodisaesthesia vagy kemoterápia által kiváltott acralis erythema. Az 1. fokozatú kéz-láb szindróma definíciója: zsibbadás, disaesthesia/paraesthesia, bizsergés, a kezek és/vagy lábak fájdalommentes duzzadása vagy erythemája, és/vagy diszkomfort érzés, mely nem akadályozza a beteg normális tevékenységét. 2. fokozatú kéz-láb szindróma: a kezek és/vagy lábak fájdalmas erythemája és duzzadása, és/vagy diszkomfort érzés, mely érinti a beteg napi tevékenységét.

3. fokozatú kéz-láb szindróma: a kezek és/vagy lábak nedves desquamatiója, ulcerációja, hólyagosodása és súlyos fájdalmai, és/vagy súlyos diszkomfort érzés, mely a beteget munkaképtelenné teszi és a napi tevékenységeket is képtelen elvégezni. A tartós vagy súlyos kéz-láb szindróma (2. fokozatú és annál súlyosabb) végső soron az ujjlenyomat elvesztéséhez vezethet, ami befolyásolhatja a beteg azonosítását. Ha a 2. vagy 3. fokozatú kéz-láb szindróma jelentkezik, a kapecitabin adását meg kell szakítani a tünetek megszűnéséig, vagy az 1. fokozatú intenzitás eléréséig. A 3. fokozatú kéz-láb szindróma után a továbbiakban csökkentett kapecitabin adagokat kell adni. Ha a kapecitabint és a ciszplatint kombinációban adják, a B6-vitamin (piridoxin) alkalmazása nem ajánlott a kéz-láb szindróma tüneti vagy másodlagos profilaktikus kezelésére, mivel a publikált jelentések szerint a ciszplatin hatásosságát csökkentheti. Van rá néhány bizonyíték, hogy a kapecitabinnal kezelt betegeknél a dexpanthenol hatásos a kéz-láb szindróma profilaxisára.

#### Kardiotoxicitás

A fluoropirimidin terápiával kapcsolatosan beszámoltak kardiotoxikus hatásokról, mint szívizominfarktus, angina, dysrhythmiák, cardiogen shock, hirtelen halál és elektrokardiográfiai változások (beleértve a nagyon ritkán előforduló, QT-intervallum megnyúlással járó eseteket is). Ezek a mellékhatások gyakrabban jelentkezhetnek olyan betegeken, akik anamnézisében koronáriabetegség szerepel. Kapecitabinnal kezelt betegeken cardialis arrhythmia (beleértve a kamrafibrillációt, torsade de pointes-t és bradycardiát is), angina pectoris, szívizominfarktus, szívelégtelenség és cardiomyopathia fordult elő. Olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében jelentős szívbetegség, arrhythmia és angina pectoris fordult elő, óvatosan kell eljárni (lásd 4.8 pont).

#### Hypo- vagy hypercalcaemia

Hypo- vagy hypercalcaemiát is észleltek kapecitabin-kezelés során. Már fennálló hypocalcaemia vagy hypercalcaemia esetén óvatosság szükséges (lásd 4.8 pont).

#### Központi vagy perifériás idegrendszeri betegség

Óvatosan kell eljárni a központi vagy perifériás idegrendszer megbetegedéseiben, pl. agyi metasztázis vagy neuropathia esetén (lásd 4.8 pont).

#### Diabetes mellitus vagy elektrolitzavarok

Óvatosan kell eljárni diabetesben vagy elektrolitzavarokban szenvedő betegek esetében, mert ezek az állapotok súlyosbodhatnak a kapecitabin-kezelés során.

#### Kumarin-származék antikoagulánsok

Egy egyszeri adag warfarin beadásával végzett kölcsönhatás vizsgálatban az S-warfarin átlagos AUC (+57%) szignifikánsan emelkedett. Ezek az eredmények kölcsönhatásra utalnak, ami valószínűleg a citokróm P450 2C9 izoenzim rendszer kapecitabin által történő gátlásának köszönhető. Egyidejű kapecitabin és orális kumarin-típusú antikoaguláns kezelésben részesülő betegek antikoaguláns válaszreakcióját (INR vagy protrombin idő) gondosan ellenőrizni, és az antikoaguláns dózist ennek megfelelően módosítani kell (lásd 4.5 pont).

#### Brivudin

A brivudin nem adható egyidejűleg kapecitabinnal. Ezután az interakció után fatális kimenetelű eseteket jelentettek. A brivudinnal történő kezelés befejezése és a kapecitabin-kezelés megkezdése között legalább 4 hetes várakozási időnek kell eltelnie. A brivudin-terápiát 24 órával az utolsó kapecitabin-adag beadását követően el lehet kezdeni (lásd 4.3 és 4.5 pont). Abban az esetben, ha kapecitabinnal kezelt betegeknél véletlenül brivudint alkalmaznak, hatékony intézkedéseket kell tenni a kapecitabin-toxicitás csökkentése érdekében. Azonnali kórházi ellátás javasolt. A szisztémás infekció és a dehidratáció megelőzése érdekében minden intézkedést el kell kezdeni.

#### Májkárosodás

Míthogy nincsenek adatok a készítmény biztonságosságáról és hatásosságáról májkárosodott betegeken, a kapecitabin-kezelést gondosan monitorozni kell enyhe és közepes májműködési zavarban szenvedő betegeknél, tekintet nélkül arra, hogy van-e májmetasztázisuk. A kapecitabin-kezelést meg kell szakítani, ha a kezelés következtében a bilirubin emelkedése >3,0-szorosa a normális felső



határnak, vagy a kezelés következtében a máj-transzaminázok emelkedése (ALT, AST) >2,5-szerese a normális felső határnak. A kezelés capecitabin monoterápiával folytatható, ha a bilirubinszint a normális felső határ  $\leq 3,0$ -szorosáig, vagy a máj aminosztransferázai a normális felső határ  $\leq 2,5$ -szereséig csökkennek.

#### Vesekárosodás

A 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások incidenciája mérsékelt vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 30–50 ml/min) magasabb az össz populációhoz hasonlóan (lásd 4.2 pont és 4.3 pont).

#### Dihidropiridin-dehidrogenáz (DPD) -hiány

A DPD aktivitása lassítja az 5-fluorouracil katabolizmusát (lásd 5.2 pont). A DPD-hiányban szenvedő betegek ezáltal fokozottan ki vannak téve a fluoropirimidinek okozta toxicitás kockázatának, amely például stomatitis, hasmenés, nyálkahártya-gyulladás, neutropenia és neurotoxicitás jelentkezésével jár.

A DPD-hiányhoz köthető toxicitás általában az első kezelési ciklus alatt vagy dóziszemelést követően jelentkezik.

#### Teljes DPD-hiány

A teljes DPD-hiány előfordulása ritka (0,01-0,5% a kaukázusi rassz körében). A teljes DPD-hiányban szenvedő betegek esetében az életveszélyes vagy halálos kimenetelű toxicitás magas kockázata áll fenn, így az Capecitabine Teva ilyen betegeknél nem alkalmazható. (lásd 4.3 pont).

#### Részleges DPD-hiány

Becslések szerint a részleges DPD-hiány a kaukázusi rassz 3-9%-át érinti. A részleges DPD-hiányban szenvedő betegek esetén fokozott a súlyos és potenciálisan életveszélyes toxicitás kockázata. E toxicitás csökkentése érdekében fontolóra kell venni alacsonyabb kezdő dózis alkalmazását. A DPD-hiányt olyan paraméternek kell tekinteni, amelyet más rutin eljárásokkal együtt figyelembe kell venni a dóziscsökkentés szempontjából. A kezdeti dóziscsökkentés hatással lehet a kezelés hatásosságára. Amennyiben súlyos toxicitás nem lép fel a következő dózisek gondos megfigyelés mellett megemelhetők.

#### A DPD-hiány szűrése

A kezelést megelőző optimális szűrési módszerek körüli bizonytalanságok ellenére az Capecitabine Teva-szel történő kezelés megkezdése előtt ajánlott a fenotípusos és/vagy genotípusos szűrés. Ennek során az alkalmazandó klinikai irányelveket figyelembe kell venni.

#### A DPD-hiány genotípusos jellemzése

A DPYD gén ritka mutációinak vizsgálatával a kezelést megelőzően azonosíthatók a DPD-hiányban szenvedő betegek.

A négy fő variáns – a c.1905+1G>A (DPYD\*2A-ként is ismert), c.1679T>G (DPYD\*13), c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 – a DPD enzimaktivitásának teljes hiányát vagy csökkenését okozhatja. Egyéb ritka variánsok szintén összefüggésben állhatnak a súlyos vagy életveszélyes toxicitás fokozott kockázatával.

Ismert, hogy a DPYD gén lokuszán lévő egyes homozigóta és összetett heterozigóta mutációk (pl. a négy variáns kombinációja legalább egy c.1905+1G>A vagy c.1679T>G alléllal) a DPD enzimaktivitásának teljes vagy majdnem teljes hiányát okozzák.

Az egyes heterozigóta DPYD variánsokkal (többek között c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 variánsok) rendelkező betegek esetén a fluoropirimidinekkel történő kezelés során fennáll a súlyos toxicitás fokozott kockázata.

A heterozigóta c.1905+1G>A genotípus gyakorisága a DPYD génben kaukázusi rasszhoz tartozó betegeknek körülbelül 1%, a c.2846A>T variáns gyakorisága 1,1%, a c.1236G>A/HapB3 variáns gyakorisága 2,6-6,3% és a c.1679T>G variáns gyakorisága 0,07-0,1%.

A kaukázusi rasszon kívül más populációra vonatkozóan csak limitált adatok állnak rendelkezésre a négy DPYD variáns gyakoriságáról. Jelenleg úgy gondolják, a négy DPYD variáns (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3) gyakorlatilag nincs jelen az afrikai (afroamerikai) és ázsiai populációkban.

#### A DPD-hiány fenotípusos jellemzése

A DPD-hiány fenotípusos jellemzése céljából javasolt az endogén DPD-szubsztrát, az uracil (U), kezelés előtti vérplazmaszintjének mérése.

A kezelést megelőzően mért magas uracilkoncentráció a toxicitás fokozott kockázatával jár. Az uracilszint teljes és részleges DPD-hiányt meghatározó küszöbértékeivel kapcsolatos bizonytalanságok ellenére a  $\geq 16$  ng/ml és  $< 150$  ng/ml értékű uracilszintet a részleges DPD-hiányra utaló jelnek kell tekinteni, ami összefüggésben áll a fluoropirimidinek okozta toxicitás fokozott kockázatával. A vér  $\geq 150$  ng/ml-nél magasabb uracilszintje a teljes DPD-hiányra utaló jelként kezelendő, ami összefüggésben áll az életveszélyes vagy halálos, fluoropirimidinek okozta toxicitás kockázatával.

#### Szemészeti szövődmények

A betegeknek a szemészeti szövődmények, mint például a keratitis vagy a szaruhártya betegségek szoros monitorozása szükséges, különösen akkor, ha kórtörténetükben szemészeti megbetegedések szerepelnek. A szemészeti betegségek kezelését a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell megkezdeni.

#### Súlyos bőrreakciók

A Capecitabine Teva súlyos bőrreakciókat okozhat, mint pl. Stevens-Johnson szindróma és toxicus epidermalis necrolysis. A Capecitabine Teva adását véglegesen be kell fejezni azoknál a betegeknek, akiknél a Capecitabine Teva-kezelés alatt súlyos bőrreakciót tapasztalnak.

A Capecitabine Teva tablettákat nem szabad szétörtni vagy szétvágni. Abban az esetben, ha a beteg, vagy a gondozó ki van téve annak a veszélynek, hogy szétörje vagy szétvágja a Capecitabine Teva tablettát, a gyógyszer mellékhatásai jelentkezhetnek (lásd 4.8 pont).

#### Segédanyagok

##### *Laktóz*

A Capecitabine Teva laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

##### *Nátrium*

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

#### Kölsönhatás más gyógyszerekkel

##### Brivudin

Egy klinikailag jelentős interakciót figyeltek meg a brivudin és a fluoropirimidinek (pl. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) között, ennek oka, hogy a brivudin gátolja a dihidropirimidin-dehidrogenázt. Ez az interakció, melynek következtében nő a fluoropirimidin toxicitása, fatális kimenetelű lehet. A brivudint tehát tilos egyidejűleg kapecitabinnal alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). Legalább 4 hetes várakozási időnek kell eltelnie a brivudinnal történő kezelés befejezése és a kapecitabin-kezelés

megkezdése között. A brivudin-kezelést 24 órával az utolsó kapecitabin adag beadását követően el lehet kezdeni.

#### Citokróm P-450 2C9 szubsztrátok

Warfarin kivételével nem végeztek hivatalos interakciós vizsgálatot a kapecitabin és más CYP2C9 szubsztrátok között. Óvatosan kell eljárni abban az esetben, amikor a kapecitabin együtt kerül adagolásra 2C9 szubsztrátokkal (pl. fenitoin). Lásd még alább a kumarin-származék antikoagulánsokkal fennálló interakciót és a 4.4 pontot.

#### Kumarin-származék antikoagulánsok

Megváltozott koagulációs paraméterek és/vagy vérzés fordult elő kapecitabin és egyidejű kumarin-származék antikoaguláns, pl. warfarin vagy fenpropakumon együttdadása esetén. Ezek a mellékhatások a kezelés megkezdése után néhány napon vagy néhány hónapon belül, és néhány esetben a kapecitabin-kezelés abbahagyása után egy hónapon belül fordultak elő. Egy klinikai farmakokinetikai interakció vizsgálatban egyetlen 20 mg-os warfarin dózis beadása után a kapecitabin-kezelés 57%-kal növelte az S-warfarin AUC-ját és 91%-kal az INR értéket. Minthogy az R-warfarin metabolizmusa nem változott, az eredmények arra utalnak, hogy a kapecitabin „down”-regulálja a 2C9 izoenzimet, de nem befolyásolja az 1A2 és 3A4 izoenzimet. A kumarin-származék antikoagulánst és kapecitabint egyidejűleg szedő betegeknél a koagulációs paraméterek (PT vagy INR) változásait rendszeresen ellenőrizni kell és az antikoaguláns adagját megfelelően módosítani kell.

#### Fenitoin

A fenitoin plazmakoncentrációja emelkedett kapecitabin együttdadásakor, és egyes esetekben fenitoin intoxikáció tünetei jelentkeztek. Fenitoint és kapecitabint egyszerre szedő betegeken a fenitoin plazmakoncentrációt rendszeresen ellenőrizni kell.

#### Folinsav/folsav

A kapecitabin és a folinsav kombináció vizsgálata azt mutatta, hogy a folinsavnak nincs jelentős hatása a kapecitabin és metabolitjainak farmakokinetikájára. A folinsavnak azonban hatása van a kapecitabin farmakodinamikájára, és a kapecitabin toxicitását a folinsav fokozhatja: a kapecitabin maximális tolerált dózisa (MTD), önmagában, intermittáló kezelésben adva 3000 mg/m<sup>2</sup> naponta, míg folinsavval kombináltan (30 mg orálisan naponta kétszer) csak 2000 mg/m<sup>2</sup> naponta. A fokozott toxicitás lényeges lehet az 5-FU/LV-ről kapecitabin-kezelésre való váltáskor, valamint a folsav és folinsav közötti hasonlóság miatt akkor is, amikor a folát-hiányos állapotra folsavpótlást alkalmaznak.

#### Antacidok

Az alumínium-hidroxid és magnézium-hidroxid tartalmú antacidok hatását vizsgálták a kapecitabin farmakokinetikájára. A kapecitabin és egy metabolit (5'-DFCR) plazmakoncentrációja kissé emelkedett, a 3 fő metabolit (5'-DFUR, 5-FU és FBAL) koncentrációja azonban nem változott.

#### Allopurinol

Allopurinol és 5-FU között kölcsönhatást figyeltek meg, az 5-FU hatékonysága csökkenhet. Az allopurinol és a kapecitabin együttdadása kerülendő.

#### Alfa-interferon

A kapecitabin maximális tolerálható dózisa (MTD) 2000 mg/m<sup>2</sup> volt naponta alfa-2a-interferonnal kombinálva (3 millió NE/m<sup>2</sup> naponta), míg önmagában adva 3000 mg/m<sup>2</sup> volt.

#### Radioterápia

Az önmagában adott kapecitabin MTD-a 3000 mg/m<sup>2</sup> naponta intermittáló kezelés esetén, míg radioterápiával kombinálva rectalis tumor kezelésekor a kapecitabin MTD-a 2000 mg/m<sup>2</sup> naponta folyamatos adagolás vagy hétfőtől péntekig naponta történő adagolás esetén, a 6 hetes radioterápia alatt.

#### Oxaliplatin

Nem volt klinikailag jelentős különbség a kapecitabin vagy metabolitjai, a szabad platina, vagy az össz platina expozíciójában, ha a kapecitabint oxaliplatinnal vagy oxaliplatin és bevacizumab kombinációjával adták együtt.

#### Bevacizumab

Oxaliplatin jelenlétében a bevacizumabnak nem volt klinikailag jelentős hatása a kapecitabin vagy metabolitjai farmakokinetikai paramétereire.

#### Kölcsönhatás étellel

Az összes klinikai vizsgálatban a betegek étkezés után 30 percen belül vették be a kapecitabint. Minthogy az eddigi biztonságossági és hatásossági adatokat étkezés utáni beadással nyerték, ajánlatos a kapecitabint étkezéskor bevenni. Étkezéskor történő bevétel esetén csökken a kapecitabin felszívódásának sebessége (lásd 5.2 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes korú nők/Fogamzásgátlás nőknél és férfiaknál

Fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a kapecitabin-kezelés alatt kerüljék el a teherbeesést. Ha a beteg a kapecitabin-kezelés alatt terhes lesz, el kell neki magyarázni a magzatot fenyegető potenciális veszélyeket. A kezelés időtartama alatt és az utolsó kapecitabin adag bevételét követő 6 hónapban egy hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni. Genetikai toxicitási megállapítások alapján, annak a férfibetegnek, akinek fogamzóképes női partnere van, hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia a Capecitabine Teva kezelés alatt és az utolsó adag bevételét követő 3 hónapban.

#### Terhesség

Nem végeztek vizsgálatokat terhes nőknél kapecitabinnal, mindazonáltal feltételezni kell, hogy terhes nőnek adva a kapecitabin károsíthatja a magzatot. Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban a kapecitabin magzatelhalást okozott, és teratogén hatású volt. Ezek a hatások a fluoropirimidin származékok várható hatásai. A kapecitabin terhességben ellenjavallt.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a kapecitabin átjut-e a humán anyatejbe. Nem végeztek klinikai vizsgálatokat a kapecitabin tejtermelésre kifejtett hatásáról és arról, hogy átjut-e az anyatejbe. Laktáló egereken a kapecitabint és metabolitjait nagy mennyiségben mutatták ki a tejben. Mivel nem ismert az anyatejjel táplált csecsemőre kifejtett kockázata, a szoptatást kapecitabin-kezelés alatt és az utolsó adag bevételét követő 2 hétben fel kell függeszteni.

#### Termékenység

Nincs adat a kapecitabin termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban. A kapecitabin pivotalis vizsgálatában csak olyan fogamzóképes korú nők és férfiak voltak beválasztva, akik beleegyeztek abba, hogy a terhesség elkerülése érdekében elfogadható fogamzásgátló módszert használnak a vizsgálat időtartama alatt, és utána még megfelelő ideig. Állatkísérletek során termékenységre gyakorolt hatást figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A kapecitabin kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kapecitabin szédülést, fáradtságot és hányingert okozhat.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összegzése

A kapecitabin összesített biztonságossági profilja több mint 3000 beteg adatain alapszik, akiket kapecitabin monoterápiával vagy kapecitabin és különböző kemoterápiás sémák kombinációjával

kezelték többféle indikációban. A kapecitabin monoterápia biztonságossági profilja a metasztatikus emlőrákban, metasztatikus colorectalis rákban és vastagbélrák adjuváns kezelésében hasonló. A legfontosabb vizsgálatok részleteit, beleértve a vizsgálati terveket és a fő hatásossági eredményeket lásd az 5.1 pontban.

A leggyakrabban jelentett és/vagy klinikailag releváns, kezeléssel kapcsolatos gyógyszer mellékhatások a következők voltak: gastrointestinális betegségek (különösen hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom, stomatitis), kéz-láb szindróma (palmo-plantaris erythrodysesthesia), fáradtság, erőtlenység, anorexia, kardiotoxicitás, a veseműködési zavar fokozódása a már eleve beszűkült vesefunkcióval bíró betegeknél, valamint trombózis/embólia.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. illetve az 5. táblázat sorolja fel azokat a mellékhatásokat, amelyek a vizsgáló szerint lehetséges, valószínű vagy közvetett módon függenek össze a monoterápiában adott kapecitabin, illetve a kapecitabin és különböző kemoterápiás sémák kombinált, többféle indikációban történő alkalmazása esetén. A gyógyszer mellékhatások csoportosítása a következő gyakorisági kategóriák szerint történt: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 10\ 000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### Kapecitabin monoterápia

A 4. táblázat a kapecitabin monoterápiával összefüggő mellékhatásokat sorolja fel három jelentős klinikai vizsgálatból (M66001, SO14695 és SO14796 vizsgálatok), több mint 1900 betegről származó biztonságossági adatok összesített analizise alapján. A gyógyszer mellékhatásokat az összesített analizisből származó teljes incidenciájuk alapján sorolták be a megfelelő gyakorisági csoportba.

4. táblázat A kapecitabin monoterápiával kezelt betegeknél jelentett, a kezeléssel összefüggő gyógyszer mellékhatások összefoglalása

Szervrendszer	Nagyon gyakori <i>Minden fokozat</i>	Gyakori <i>Minden fokozat</i>	Nem gyakori <i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>	Ritka/Nagyon ritka <i>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)</i>
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>	-	Herpesz vírus fertőzés, Nasopharyngitis, Alsó-légúti fertőzések	Sepsis, Húgyúti fertőzések, Cellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Orális candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Gombás fertőzés, Fertőzés, Fogtályog	
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</i>	-	-	Lipoma	

<b>Szervrendszer</b>	<b>Nagyon gyakori</b> <i>Minden fokozat</i>	<b>Gyakori</b> <i>Minden fokozat</i>	<b>Nem gyakori</b> <i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>	<b>Ritka/Nagyon ritka</b> <b>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)</b>
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	-	Neutropenia, Anaemia	Lázás neutropenia, Pancytopenia, Granulocytopenia, Thrombocytopenia, Leukopenia, Haemolyticus anaemia, Megnövekedett nemzetközi normalizált arány/ Meghosszabbodott protrombin-idő	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	-	-	Hypersensitivitas	Angiooedema (ritka)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Anorexia	Dehidráció, Súlycsökkenés	Diabetes, Hypokalaemia, Étvágyzavar, Alultápláltság, Hypertriglycerid-aemia	
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	-	Álmatlanság, Depresszió	Zavart állapot, Pánikroham, Depressziós hangulat, Csökkent libido	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	-	Fejfájás, Letargia, Szédülés, Paraesthesia, Dysgeusia	Aphasia, Memóriazavar, Ataxia, Syncope, Egyensúlyzavar, Érzékelési zavar, Perifériás neuropathia	Toxikus leukoencephalopathia (nagyon ritka)
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	-	Fokozott könnyezés, Conjunctivitis, Szemirritáció	Csökkent látásélesség, Diplopia	Könnycsatorna szűkület (ritka), Szaruhártya betegségek (ritka), Keratitis (ritka), Keratitis punctata (ritka)
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	-	-	Vertigo, Fülfájás	

<b>Szervrendszer</b>	<b>Nagyon gyakori</b> <i>Minden fokozat</i>	<b>Gyakori</b> <i>Minden fokozat</i>	<b>Nem gyakori</b> <i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>	<b>Ritka/Nagyon ritka</b> <b>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)</b>
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	-	-	Instabil angina, Angina pectoris, Myocardialis ischaemia/infarktus, Pitvarfibrilláció, Arrhythmia, Tachycardia, Sinus tachycardia, Palpitáció	Kamrafibrilláció (ritka), QT meghosszabbodás (ritka), Torsade de pointes (ritka), Bradycardia (ritka), Vasospasmus (ritka)
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	-	Thrombophlebitis	Mélyvénás thrombosis, Hipertenzió, Petechiák, Hipotenzió, Hóhullám, Hideg végtagok	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	-	Dyspnoe, Epistaxis, Köhögés, Rhinorrhoea	Tüdőembólia, Pneumothorax, Haemoptysis, Asthma, Terhelésre jelentkező nehézlégzés	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Hasmenés, Hányás, Hányinger, Stomatitis, Hasi fájdalom	Gastrointestinalis vérzés, Székrekedés, Felhasi fájdalom, Dyspepsia, Flatulencia, Szájszárazság	Bélelzáródás, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysphagia, Alhasi fájdalom, Oesophagitis, Hasi diszkomfort, Gastrooesophagealis reflux betegség, Colitis, Véres széklet	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	-	Hyperbilirubinemia, Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Sárgaság	Májelégtelenség (ritka), Cholestaticus hepatitis (ritka)

Szervrendszer	Nagyon gyakori <i>Minden fokozat</i>	Gyakori <i>Minden fokozat</i>	Nem gyakori <i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>	Ritka/Nagyon ritka <i>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)</i>
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Palmo-plantaris erythroaesthesia szindróma**	Bőrkiütés, Alopecia, Erythema, Bőrszárazság, Pruritus, Bőr hyperpigmentatio, Macularis bőrkiütés, Bőr hámlás, Dermatitis, Pigmentáció zavara, Köröm eltérések	Hólyag, Bőrfekély, Bőrkiütés, Urticaria, Fényérzékenységi reakció, Palmaris erythema, Arcduzzadás, Purpura, Sugárzás okozta „recall” szindróma	Cutan lupus erythematosus (ritka), Súlyos bőrreakciók, mint pl. Stevens-Johnson szindróma és toxicus epidermalis necrolysis (nagyon ritka) (lásd 4.4 pont)
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	-	Végtagfájdalom, Hátfájás, Arthralgia	Ízületi duzzadás, Csontfájdalom, Arcfájás, Izommerevség, Izomgyengeség	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	-	-	Hydronephrosis, Vizelet incontinentia, Haematuria, Nocturia, Emelkedett kreatininszint a vérben	
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	-	-	Hüvelyi vérzés	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Fáradtság, Asthenia	Pyrexia, Perifériás oedema, Rossz közérzet, Mellkasi fájdalom	Oedema, Hidegrázás, Influenzaszerű betegség, Borzongás, Emelkedett testhőmérséklet	

\*\* A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján a tartós vagy súlyos palmo-plantaris erythroaesthesia szindróma végső soron az ujjlenyomat elvesztéséhez vezethet (lásd 4.4 pont).

#### Kapcitabin kombinációs terápiában

Az 5. táblázat azokat a mellékhatásokat sorolja fel, melyek a kapcitabin és különböző kemoterápiás szerek kombinációjának többféle indikációban történő alkalmazásával függnék össze, több mint 3000 beteg biztonságossági adatai alapján. A mellékhatások a jelentős klinikai vizsgálatok bármelyikében észlelt legmagasabb incidenciának megfelelően kerültek be a megfelelő gyakorisági



csoportba (Nagyon gyakori vagy Gyakori) és csak akkor lettek feltüntetve, ha a kapecitabin monoterápia során észleltek **kívül** tapasztalták őket vagy amelyek előfordulása **nagyobb gyakorisági kategóriába** esett a kapecitabin monoterápiához hasonlítva (lásd 4. táblázat). A kapecitabin kombinációs terápia során jelentett nem gyakori mellékhatások megegyeznek a kapecitabin monoterápia vagy a kombinációs gyógyszer monoterápiája során jelentett mellékhatásokkal (irodalomban és/vagy a vonatkozó alkalmazási előírásban).

A mellékhatások közül néhány gyakran tapasztalható a kombinációs szer alkalmazása esetén (pl. perifériás szenzoros neuropátia docetaxellel vagy oxaliplatinnal, hipertenzió bevacizumabbal); azonban a kapecitabin-kezelés következtében a mellékhatások súlyosbodása nem zárható ki.

5. táblázat A kapecitabin kombinációs kezeléssel összefüggő mellékhatások összesítése, melyek a kapecitabin monoterápia során észleltek **kívül** jelentkeztek, vagy amelyek előfordulása **nagyobb gyakorisági kategóriába** esett, mint a kapecitabin monoterápia során

Szervrendszer	Nagyon gyakori <i>Minden fokozat</i>	Gyakori <i>Minden fokozat</i>	Ritka/Nagyon ritka (Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	-	Herpes zoster, Húgyúti fertőzés, Orális candidiasis, Felső-légúti fertőzés, Rhinitis, Influenza, +Fertőzés, Orális herpes	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	+Neutropenia, +Leukopenia, +Anaemia, Neutropeniás láz, Thrombocytopenia	Csontvelő-depresszió, +Lázás neutropenia	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	-	Hiperszenzitivitás	
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Étvágycsökkenés	Hypokalaemia, Hyponatraemia, Hypomagnesaemia, Hypocalcaemia, Hyperglukaemia	
<i>Pszichátriai kórképek</i>	-	Alvászavar, szorongás	
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Paraesthesia, Dysaesthesia, Perifériás neuropathia, Perifériás szenzoros neuropathia, Dysgeusia, Fejfájás	Neurotoxicitás, Tremor, Neuralgia, Hiperszenzitivitás, Hypaesthesia	
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	Fokozott könnytermelés	Látászavarok, Szemszárazság, Szemfájdalom, Látásromlás, Homályos látás	
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>	-	Tinnitus, Hypacusis	
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	-	Pitvarfibrilláció, Cardialis ischaemia/infarktus	

<b>Szervrendszer</b>	<b>Nagyon gyakori</b> <i>Minden fokozat</i>	<b>Gyakori</b> <i>Minden fokozat</i>	<b>Ritka/Nagyon ritka</b> <b>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)</b>
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	Alsó végtagi ödéma, Hipertenzió, <sup>+</sup> Embólia és trombózis	Kipirulás, Hipotenzió, Hipertenzív krízis, Hóhullámok, Phlebitis	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	Torokgyulladás, Garat dysaesthesia	Csuklás, Garat és gégefájdalom, Dysphonia	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Székrekedés, Emésztési zavar	A tápcsatorna felső szakaszából eredő vérzés, Száj kifeléyesedés, Gastritis, Puffadás, Gastroesophagealis reflux betegség, Szájfájdalom, Nyelési fájdalom, Rektális vérzés, Alhasi fájdalom, Orális dysaesthesia, Orális paraesthesia, Orális hypaesthesia, Hasi diszkomfort	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	-	Kóros májfunkció	
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Hajhullás, Köröm elváltozás	Hyperhidrosis, Eritémás kiütés, Urticaria, Éjszakai izzadás	
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	Izomfájdalom, Ízületi fájdalom, Végtagfájdalom	Állkapocs-fájdalom, Izomgörcs, Szájzár, Izomgyengeség	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	-	Haematuria, Proteinuria, Csökkent renális kreatinin-clearance, Dysuria	Dehidrációt követő akut veseelégtelenség (ritka)
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Láz, Gyengeség, <sup>+</sup> Letargia, Hőmérséklet-intolerancia	Nyálkahártyagyulladás, Végtagfájdalom, Fájdalom, Hidegrázás, Mellkasi fájdalom, Influenza-szerű megbetegedések, <sup>+</sup> Láz, Infúzióval összefüggő reakciók, Injekció helyén fellépő reakciók, Fájdalom az infúzió helyén, Fájdalom az injekció helyén	
<i>Sérülés, mérgezés, és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i>	-	Zúródás	

+ Valamennyi mellékhatás gyakorisági besorolása az összes súlyossági fokozat figyelembe vételével történt. A „+”-tel megjelöltek gyakorisági besorolása 3. és 4. fokozatú mellékhatásokon alapszik. A mellékhatások a jelentős kombinációs klinikai vizsgálatok bármelyikében észlelt legmagasabb incidenciának megfelelően kerültek be a táblázatba.

### Kiemelt mellékhatások leírása

#### Kéz-láb szindróma (lásd 4.4 pont)

A kapecitabint 1250 mg/m<sup>2</sup> dózisban 3 hetente, az 1-14. napokon naponta kétszer alkalmazva, valamilyen súlyosságú kéz-láb szindrómát 53-60% gyakorisággal figyeltek meg a kapecitabin monoterápiás klinikai vizsgálatokban (a vizsgálatok vastagbélrák adjuváns kezelésére, metasztatikus colorectalis rák, vagy emlőrák kezelésére vonatkoztak), illetve 63%-os gyakorisággal a metasztatikus emlőrák kezelés kapecitabin/docetaxel kombinációs csoportjában. A kapecitabint 1000 mg/m<sup>2</sup> dózisban 3 hetente, az 1-14. napokon naponta kétszer alkalmazva, a kéz-láb szindrómát 22-30%-os gyakorisággal figyelték meg kombinációs kezelés esetén.

Egy metaanalízis szerint, amely 14 klinikai vizsgálatban résztvevő több mint 4700 olyan beteg adatai alapján készült, akiket kapecitabin monoterápiával vagy kapecitabin és különböző kemoterápiás sémák kombinációjával kezeltek többféle indikációban (vastagbélrák, colorectalis rák, gyomor és emlőrák), a kéz-láb szindróma (az összes súlyossági fokozat) 2066 betegnél (43%) fordult elő a kapecitabin-kezelés megkezdésétől számított 239 [95%-os CI: 201, 288] napos medián idő elteltével. Az összes vizsgálat alapján a következő kovariánsok voltak statisztikailag szignifikáns összefüggésben a kéz-láb szindróma kialakulásának magasabb kockázatával: növekvő kapecitabin kezdő dózis (gramm), csökkenő kumulatív kapecitabin dózis (0,1\*kg), növekvő relatív dózis intenzitás az első hat hétben, növekvő vizsgálati kezelési időtartam (hetek), magasabb életkor (10 évnyi növekedésenként), női nem, jó kezdeti ECOG-státusz (0 vs ≥1).

#### Hasmenés (lásd 4.4 pont)

A kapecitabin hasmenést válthat ki, amit a betegek legfeljebb 50%-ánál tapasztaltak. Egy metaanalízis szerint, amely 14 klinikai vizsgálatban résztvevő több mint 4700, kapecitabinnal kezelt beteg adatai alapján készült, a következő kovariánsok voltak statisztikailag szignifikáns összefüggésben a hasmenés kialakulásának magasabb kockázatával: növekvő kapecitabin kezdő dózis (gramm), növekvő vizsgálati kezelési időtartam (hetek), magasabb életkor (10 évnyi növekedésenként), és női nem. A következő kovariánsok a hasmenés kialakulásának kisebb kockázatával mutattak statisztikailag szignifikáns összefüggést: növekvő kumulatív kapecitabin dózis (0,1\*kg) és növekvő relatív dózis intenzitás az első hat hétben.

#### Kardiotoxicitás (lásd 4.4 pont)

Hét klinikai vizsgálatban (két III. fázisú és öt II. fázisú klinikai vizsgálat metasztatikus colorectalis rákban és metasztatikus emlőrákban) 949 beteg biztonságossági adatainak összesített analízise alapján a 4. és 5. táblázatban feltüntetett mellékhatásokon kívül a következő mellékhatások fordultak elő kapecitabin monoterápia alkalmazásával összefüggésben, kevesebb mint 0,1% incidenciával: cardiomyopathia, szívelégtelenség, hirtelen halál, kamrai extraszisztolé.

#### Encephalopathia

A fenti 7 klinikai vizsgálat biztonságossági adatainak összesített analízise alapján a 4. és 5. táblázatban feltüntetett mellékhatásokon kívül encephalopathia is előfordult a kapecitabin monoterápia alkalmazásával összefüggésben, kevesebb mint 0,1% incidenciával.

#### *Kapecitabin tartalmú tabletták széttörésének vagy szétvágásának veszélye*

A kapecitabin tartalmú tabletták széttörése vagy szétvágása esetén a következő mellékhatásokat jelentették: szemirritáció, szemduzzanat, bőrkiütés, fejfájás, parasthesia, hasmenés, hányinger, gyomorirritáció és hányás.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Idősek (lásd 4.2 pont)*

A 60 éves és ennél idősebb, kapecitabin monoterápiával kezelt betegek biztonságossági adatainak analízise, valamint a kapecitabin és docetaxel kombinációval kezelt betegek analízise azt mutatta, hogy a 3. és 4. fokozatú, a kezeléssel összefüggő mellékhatások és a kezeléssel összefüggő súlyos mellékhatások gyakrabban fordultak elő, mint a 60 évesnél fiatalabb betegeken. Továbbá a 60 éves és ennél idősebb, kapecitabin és docetaxel kombinációval kezelt betegek közül többen hagyták abba idő előtt a kezelést mellékhatások miatt, szemben a 60 évesnél fiatalabb betegekkal.

Egy meta-analízis, amely 14 klinikai vizsgálatban résztvevő több mint 4700, kapecitabinnal kezelt beteg adatai alapján készült, azt mutatta, hogy minden vizsgálatban a magasabb életkor (10 évnyi növekedésenként) statisztikailag szignifikánsan összefügg a kéz-láb szindróma és a hasmenés kialakulásának magasabb kockázatával, valamint a neutropenia kialakulásának alacsonyabb kockázatával.

##### *Nem:*

Egy meta-analízis, amely 14 klinikai vizsgálatban résztvevő több mint 4700, kapecitabinnal kezelt beteg adatai alapján készült, azt mutatta, hogy a női nem minden vizsgálatban statisztikailag szignifikáns összefüggésben állt a kéz-láb szindróma és a hasmenés kialakulásának magasabb kockázatával, valamint a neutropenia kialakulásának alacsonyabb kockázatával.

##### *Vesekárosodásban szenvedő betegek (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont)*

A kapecitabin monoterápiával (colorectalis rákban) kezelt, a vizsgálat megkezdésekor már meglévő vesekárosodásban szenvedő betegek biztonságossági adatainak analízise alapján a 3. és 4. fokozatú, kezeléssel összefüggő mellékhatások nagyobb gyakorisággal fordultak elő, mint a normál vesefunkcióval rendelkező betegeknél (36% a normál vesefunkciójú betegeknél, n=268, ezzel szemben 41% az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél, n=257, és 54% a közepes vesekárosodású betegeknél, n=59) (lásd 5.2 pont). A közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél gyakrabban kerül sor dóziscsökkentésre (44%), szemben a normál, ill. enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekkal (33% és 32%), továbbá a kezelés idő előtti abbahagyása is gyakoribb (21% az első két ciklus alatt), mint a normál, ill. enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek között (5% és 8%).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Az akut túlادagolás tünetei az émelygés, hányás, hasmenés, mucositis, gastrointestinalis irritáció és vérzés, csontvelő-depresszió. A kezelésnek magába kell foglalnia a szokásos terápiás és támogató orvosi beavatkozásokat, mely a meglévő klinikai tünetek kezelését és az esetleges komplikációk megelőzését célozza.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, antimetabolitok, ATC kód: L01B C06

A kapecitabin egy nem-citotoxikus fluoropirimidin-karbamát, mely a citotoxikus hatású 5-fluorouracil (5-FU) orálisan adott prekuzora. A kapecitabin számos enzimátikus lépés eredményeként aktiválódik (lásd 5.2 pont). Az 5-FU-vá való átalakulás utolsó lépése a timidin-foszfóriláz (ThyPase) enzim segítségével történik, mely a tumorszövetekben található. Az enzim előfordul a normál szövetekben is, bár általában kisebb mennyiségben. Humán daganatok xenograft modelljeiben a kapecitabin szinergista hatást mutatott docetaxellel kombinálva, mely a timidin-foszfóriláz enzim aktivitásának docetaxellel kiváltott fokozódásával (upregulation) magyarázható.

Bizonyított, hogy az 5-FU metabolizmusa anabolikus úton gátolja a dezoxiuridilsav timidilsavvá való metilálódását, így beavatkozik a dezoxiribonukleinsav (DNS) szintézisbe. Az 5-FU beépülése az RNS- és fehérjeszintézist is gátolja. Minthogy a DNS és RNS elengedhetelen a sejtosztódáshoz és növekedéshez, az 5-FU timidin-hiányt idéz elő, mely a sejt szabályozatlan növekedését és végül sejthalált okoz. A DNS- és RNS-hiány hatása azokban a gyorsabban szaporodó sejtekben kifejezettebb, amelyek az 5-FU-t is gyorsabban metabolizálják.

Vastagbél és colorectalis rák:

#### Adjuváns kapecitabin monoterápia vastagbélrákban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban III. stádiumban (Dukes szerinti C stádium) lévő vastagbélrákos betegeken nyert adatok szerint a kapecitabin jól alkalmazható vastagbélrákos betegek adjuváns kezelésére (XACT vizsgálat, M66001). Ebben a vizsgálatban 1987 beteg kapott random módon vagy kapecitabin -kezelést (1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer két hétig, 1 hetes gyógyszermentes periódussal, a 3 hetes ciklusok ismétlésével 24 héten keresztül), vagy 5-FU és leukovorin kezelést (a Mayo Klinika sémája szerint: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovorin intravénás, majd 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU intravénás bolusban, az 1-5. napon, 28 naponként, 24 héten át). A kapecitabin legalábbis egyenértékű volt az intravénás 5-FU/LV kezeléssel a betegségmentes túlélés tekintetében a protokoll szerinti populációban (relatív házárd 0,92; 95%-os CI: 0,80-1,06). A teljes randomizált populációban a kapecitabin és az 5-FU/LV kezelést összehasonlítva a betegségmentes túlélés és a teljes túlélés vonatkozásában a relatív házárdok a következők voltak: 0,88 (95%-os CI: 0,77-1,01; p=0,068), ill. 0,86 (95%-os CI: 0,74-1,01; p=0,060). A medián utánkötési idő 6,9 év volt az elemzés elvégzésekor. Egy előre megtervezett többváltozós Cox analízisben a kapecitabin-kezelés jobbnak bizonyult a bolus 5-FU/LV kezelésnél. A statisztikai analízis tervezésénél a modellhez a következő faktorokat határozták meg előzetesen: kor, a műtéttől a randomizálásig eltelt idő, nem, kiindulási CEA-szintek, kiindulási nyirokcsomó-státusz, ország. A teljes randomizált populációban a kapecitabin jobbnak bizonyult az 5-FU/LV-nál a betegségmentes túlélés (relatív házárd 0,849, 95%-os CI: 0,739-0,976; p=0,0212) és a teljes túlélés (relatív házárd 0,828; 95%-os CI: 0,705-0,971; p=0,0203) tekintetében is.

#### Adjuváns kombinált terápia vastagbélrákban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban, III. stádiumban (Dukes C stádium) lévő vastagbélrákos betegeken nyert adatok alátámasztják a kapecitabin oxaliplatinnal történő kombinált alkalmazását (XELOX) vastagbélrákos betegek adjuváns kezelése során (NO16968 vizsgálat). Ebben a vizsgálatban 944 beteget randomizáltak kapecitabin-kezelésre, 3-hetes ciklusok ismétlésével, 24 héten keresztül (1000 mg/m<sup>2</sup>, naponta kétszer két hétig, amit 1-hetes gyógyszermentes periódus követ), oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m<sup>2</sup> intravénás infúzióban, 2 órán át az 1. napon, háromhetente), illetve 942 beteget randomizáltak bolus 5-FU és leukovorin kezelésre. A kezelni szándékozott (ITT) populációban a betegségmentes túlélés elsődleges analízise szerint a XELOX-kezelés szignifikánsan jobbnak bizonyult az 5-FU/LV-nál (relatív házárd 0,80, 95%-os CI = [0,69; 0,93]; p=0,0045). A 3-éves betegségmentes túlélés aránya 71% volt a XELOX, míg 67% az 5-FU/LV esetén. A másodlagos végpont, a relapszusmentes túlélés analízise alátámasztja

ezeket az eredményeket, a XELOX-kezelés esetén az 5-FU/LV-kezeléshez viszonyítva a relatív hazárd 0,78 (95%-os CI = [0,67; 0,92]; p=0,0024). A XELOX jobb teljes túlélést jelző tendenciát mutatott, relatív hazárd 0,87 (95%-os CI = [0,72; 1,05]; p=0,1486), ami a halálozási rizikó 13%-os csökkenését jelenti. Az 5 éves teljes túlélési arány 78% volt a XELOX-nál, szemben az 5-FU/LV-nál észlelt 74%-kal. A hatásossági adatokat a teljes túlélés esetén 59 hónapos, a betegségmentes túlélés tekintetében 57 hónapos medián obszervációs időtartam során nyerték. A kezelni szándékozott populációban a kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyásának aránya nagyobb volt a XELOX kombinációs kezelési karon (21%), mint az 5-FU/LV monoterápiás karon (9%).

#### Kapecitabin monoterápia metasztatikus colorectalis rákban

Két, azonosan tervezett, multicentrikus, randomizált, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálat (SO14695; SO14796) adatai támasztják alá a kapecitabin elsővonalbeli használatát metasztatikus colorectalis rákban. Ezekben a vizsgálatokban 603 beteget kezeltek kapecitabinnal (1250 mg/m<sup>2</sup>/nap 2 hétig, majd 1 hét szünet, 3 hetes ciklusokban adva). 604 beteg kapott random módon 5-FU-t és leukovorint (Mayo kezelés: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovorin intravénás, majd 425 mg/m<sup>2</sup> intravénás 5-FU bolus az 1-5. napig, 28 naponta). Az összesített objektív válaszarány a teljes, randomizált populációban (vizsgáló értékelése) 25,7% volt a kapecitabin, és 16,7% a Mayo kezelési csoportban; p<0,0002. A progresszióig eltelt medián idő 140 nap volt kapecitabin esetén, és 144 nap a Mayo kezelés esetén. A medián túlélés 392 nap volt kapecitabinnal, és 391 nap a Mayo kezeléssel. Jelenleg nincsenek összehasonlító adatok colorectalis rák esetén a kapecitabin monoterápia és az egyéb elsővonalbeli kombinációs kezelések között.

#### Kombinációs terápia a metasztatikus colorectalis rák elsővonalbeli kezelésében

Egy multicentrikus, randomizált, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálat (NO16966) alapján a kapecitabin alkalmazható oxaliplatinnal vagy oxaliplatinnal és bevacizumabbal kombinálva a metasztatikus colorectalis rák elsővonalbeli kezelésére. A vizsgálat két részből állt: az első két-karú részből, melyben 634 beteget randomizáltak két különböző kezelési csoportba, vagyis a XELOX vagy a FOLFOX-4 csoportba; ezt követte egy 2 × 2 faktoriális rész, melyben 1401 beteget randomizáltak négy különböző kezelési csoportba, melyek a következők voltak: XELOX és placebo, FOLFOX-4 és placebo, XELOX és bevacizumab, illetve FOLFOX-4 és bevacizumab. Lásd a kezelési sémákat bemutató 6. táblázatot.

6. táblázat Kezelési sémák a NO16966 vizsgálatban (mCRC)

	<b>Kezelés</b>	<b>Kezdő adag</b>	<b>Séma</b>
FOLFOX-4 vagy FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> intravénásan 2 óra	Oxaliplatin az 1. napon kéthetente
	Leukovorin  5-Fluorouracil	200 mg/m <sup>2</sup> intravénásan 2 óra  400 mg/m <sup>2</sup> intravénásan bolus, majd 600 mg/m <sup>2</sup> intravénásan 22 óra	Leukovorin az 1. és a 2. napon kéthetente 5-fluorouracil intravénásan bolus/infúzió, mindegyik az 1. és a 2. napon kéthetente
	Placebo vagy Bevacizumab	5 mg/kg intravénásan 30-90 perc	1. nap, FOLFOX-4 adása előtt, kéthetente
XELOX vagy XELOX+ Bevacizumab	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> intravénásan 2 óra	Oxaliplatin az 1. napon, háromhetente
	Kapecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> szájon át naponta kétszer	Kapecitabin szájon át, naponta kétszer 2 héten át (utána 1 hét szünet)
	Placebo vagy Bevacizumab	7,5 mg/kg intravénásan 30-90 perc	1. nap, a XELOX adása előtt, háromhetente
5-Fluorouracil: intravénásan bolus injekció közvetlenül a leukovorin után			

A progresszió-mentes túlélés tekintetében a XELOX-ot alkalmazó karok eredményei a bevonható betegpopulációra és a beválasztás szerinti populációra vonatkozó általános összehasonlításban nem voltak rosszabbak, mint a FOLFOX-4-tartalmú karoké (lásd 7. táblázat). Az eredmények azt mutatták, hogy a XELOX egyenértékű a FOLFOX-4-gyel a teljes túlélés vonatkozásában (lásd 7. táblázat). A XELOX bevacizumab kombináció és a FOLFOX-4 bevacizumab kombináció összehasonlítása egy előzetesen meghatározott, feltáró analízisben történt. Ebben a kezelési alcsoport összehasonlításban a XELOX kombinációja a bevacizumabbal a progresszió-mentes túlélés vonatkozásában hasonló volt a FOLFOX-4 bevacizumab kombinációhoz (relatív hazard 1,01; 97,5%-os CI: 0,84-1,22). A medián követési idő a primer analízis végzésekor a kezelni szándékozott csoportban 1,5 év volt; egy további 1 éves követés után végzett analízis adatait is tartalmazza a 7. táblázat.

Mindamellet a kezelés alatti progressziómentes túlélésre vonatkozó (PFS) analízis nem erősítette meg a progressziómentes túlélésre és teljes túlélésre vonatkozó átfogó analízisek eredményeit. A XELOX vs. FOLFOX-4 relatív hazard 1,24-nek adódott, 97,5%-os CI: 1,07-1,44. Bár az érzékenységi analízisek szerint a kezelési sémákban és a tumor értékelésének időzítésében fennálló különbségek befolyásolják a kezelés alatti PFS analízist, teljes magyarázatot erre az eredményre vonatkozóan nem találtak.

7. táblázat A legfontosabb hatásossági eredmények az NO16966 vizsgálat összehasonlító analízisében

<b>PRIMER ANALÍZIS</b>			
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)	
Populáció	Medián idő az eseményig (napok)		HR (97,5% CI)
<b>Paraméter: Progressziómentes túlélés</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Paraméter: Teljes túlélés</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>TOVÁBBI 1 ÉVES KÖVETÉS</b>			
Populáció	Medián idő az eseményig (napok)		HR (97,5% CI)
<b>Paraméter: Progressziómentes túlélés</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Paraméter: Teljes túlélés</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP=bevonható betegpopuláció; \*\*ITT=kezelni-szándékozott populáció

Egy randomizált, kontrollos III. fázisú vizsgálatban (CAIRO) a kapecitabin alkalmazásának hatását vizsgálták a metasztatikus colorectalis rák elsővonalbeli kezelése során, 3 hetente 2 hétig adott 1000 mg/m<sup>2</sup> kezdő adagban, irinotekánnal kombinálva. Nyolcszázhusz beteg kapott random módon szekvenciális kezelést (n=410) vagy kombinációs kezelést (n=410). A szekvenciális kezelés a következőket tartalmazta: elsővonalbeli kapecitabin-kezelés (1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 14 napig), másodvonalbeli irinotekán (350 mg/m<sup>2</sup> az 1. napon) és harmadvonalbeli kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 14 napig) oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m<sup>2</sup> az 1. napon). A kombinációs kezelés a következőket tartalmazta: elsővonalbeli kapecitabin-kezelés (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 14 napig) irinotekánnal kombinálva (250 mg/m<sup>2</sup> az 1. napon) és másodvonalbeli kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 14 napig) oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m<sup>2</sup> az 1. napon). Minden kezelési ciklust 3 hetes intervallumokban alkalmazták. Az elsővonalbeli kezelés során a medián progressziómentes periódus a beválasztás szerinti populációban 5,8 hónap volt (95%-os CI: 5,1-6,2 hónap)

kapecitabin monoterápia esetén és 7,8 hónap (95%-os CI: 7,0-8,3 hónap;  $p=0,0002$ ) a XELIRI esetén. Azonban ez a gastrointestinalis toxicitás és neutropénia megnövekedett incidenciájával járt az elsõvonalbeli XELIRI terápia során (26% és 11% a XELIRI és elsõvonalbeli kapecitabin terápiánál).

Metasztatikus colorectalis rákban szenvedõ betegekkel végzett 3, randomizált vizsgálatban hasonlították össze a XELIRI kezelést az 5-FU+irinotekán kombinációs kezeléssel (FOLFIRI). A XELIRI kezelés 1000 mg/m<sup>2</sup> kapecitabint tartalmazott naponta kétszer az 1.-14. napig, háromhetes ciklusokban, 250 mg/m<sup>2</sup> irinotekánnal kombinálva az 1. napon. A legnagyobb vizsgálatban (BICC-C vizsgálat) a betegek random módon, nyílt elrendezésben kaptak FOLFIRI-t ( $n=144$ ), bolusban 5-FU-t (mIFL) ( $n=145$ ) vagy XELIRI-t ( $n=141$ ), valamint kettõs-vak elrendezésben celecoxibot vagy placebót. A medián PFS 7,6 hónap volt a FOLFIRI, 5,9 hónap az mIFL ( $p = 0,004$  a FOLFIRI-vel való összehasonlításkor) és 5,8 hónap az XELIRI esetében ( $p = 0,015$ ). A medián teljes túlélés (OS) 23,1 hónap volt a FOLFIRI, 17,6 hónap az mIFL ( $p = 0,09$ ) és 18,9 hónap a XELIRI esetében ( $p = 0,27$ ). A XELIRI-vel kezelt betegeknél a FOLFIRI kezeléssel összehasonlítva jelentõs gastrointestinalis toxicitást tapasztaltak (hasmenés 48% és 14% a XELIRI-re és FOLFIRI-re vonatkozóan).

Az EORTC vizsgálatban a betegeket nyílt elrendezésben vagy FOLFIRI ( $n=41$ ) vagy XELIRI ( $n=44$ ) kezelésre, illetve egy további, vagy celecoxibbal vagy placebóval történõ kettõs-vak kezelésre randomizálták. A progressziómentes túlélés (PFS) medián értéke és a teljes túlélési idõ (OS) rövidebb volt a XELIRI-kezelés esetén, mint a FOLFIRI-kezelés során (PFS 5,9 hónap szemben a 9,6 hónappal és OS 14,8 hónap szemben a 19,9 hónappal), ezen kívül a XELIRI-kezelésben részesülõ betegeknél lényegesen nagyobb arányban jelentettek hasmenést (41% XELIRI, míg 5,1% FOLFIRI).

A Skof és munkatársai által publikált vizsgálatban a betegek random módon kaptak FOLFIRI-t vagy XELIRI-t. A teljes válaszarány 49% volt a XELIRI-karon, míg 48% volt a FOLFIRI-karon ( $p = 0,76$ ). A kezelés végén a XELIRI-karon a betegek 37%-a, míg a FOLFIRI-karon a betegek 26%-a volt bizonyítottan betegségmentes ( $p = 0,56$ ). A kezeléseik toxicitása hasonlóan bizonyult, kivéve a neutropeniát, melyet gyakrabban jelentettek a FOLFIRI-vel kezelt betegeknél.

Montagnani és munkatársai a fenti három vizsgálat eredményeit használták fel arra, hogy a metastatikus colorectalis rák terápiájára vonatkozóan a FOLFIRI- és a XELIRI-kezeléseket összehasonlító, randomizált vizsgálatokról összesített analízist végezzenek. A FOLFIRI-kezelésnél (HR, 0,76; 95%CI, 0,62-0,95;  $P < 0,01$ ) a progresszió kockázatának szignifikáns csökkenését észlelték, mely részben annak is tulajdonítható, hogy a betegek a XELIRI-kezelést rosszabbul tolerálták.

Egy randomizált klinikai vizsgálatból származó adatok szerint (Souglakos et al, 2012), mely a FOLFIRI+bevacizumab kombinációt hasonlította össze a XELIRI+bevacizumab kombinációval, a kezeléseik nem különböztek egymástól lényegesen a progressziómentes túlélés vagy a teljes túlélés tekintetében. A betegek random módok kaptak FOLFIRI-t plusz bevacizumabot (A-kar,  $n=167$ ), vagy XELIRI-t plusz bevacizumabot (B-kar,  $n=166$ ). A B-karon a XELIRI kezelésben 1000 mg/m<sup>2</sup> kapecitabint alkalmaztak naponta kétszer 14 napon keresztül plusz 250 mg/m<sup>2</sup> irinotekánt az 1. napon. A medián progresszió-mentes túlélés (PFS) 10,0 vs. 8,9 hónap;  $p = 0,64$ , a teljes túlélés 25,7 vs. 27,5 hónap;  $p = 0,55$  és a válaszarány 45,5% vs. 39,8% volt;  $p = 0,32$  a FOLFIRI+bevacizumab, illetve XELIRI+bevacizumab karokon. A XELIRI+bevacizumabbal kezelt betegek lényegesen magasabb incidenciával jelentettek hasmenést, a lázas neutropeniát és kéz láb bőrreakciókat, mint a FOLFIRI+bevacizumabbal kezelt betegek, jelentõsen megnövekedett kezelés késleltetéssel, dóziscsökkentéssel és kezelés megszakítással.

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollós, II. fázisú vizsgálat (AIO KRK0604) adatai megerõsítik a 800 mg/m<sup>2</sup> kezdõ dózisban, 3 hetente 2 hétig, irinotekánnal és bevacizumabbal kombinálva adott kapecitabin alkalmazását a metastatikus colorectalis rák elsõvonalbeli kezelésére. 120 beteg került random módon a módosított XELIRI csoportba, ahol a kezelés a következõket tartalmazta: kapecitabin (800 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer két hétig adva, amit hétnapos szünet követ), irinotekán (200 mg/m<sup>2</sup> 30 perces infúzióban az 1. napon, minden 3. héten) és bevacizumab (7,5 mg/kg 30-90 perces infúzióban az 1. napon, minden 3. héten). 127 beteg került random módon a következõ kezelésben



részesülő csoportba: kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer két hétig adva, amit hétnapos szünet követ), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> 2 órás infúzió az 1. napon, minden 3. héten) és bevacizumab (7,5 mg/kg 30-90 perces infúzió az 1. napon, minden 3. héten). A vizsgálati populáció 26,6 hónapos átlagos követési periódusát követő a kezelési válaszokat az alábbi táblázat mutatja.

8. táblázat AIO KRK vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei

	<b>XELOX + bevacizumab</b> <b>(ITT: n=127)</b>	<b>Módosított XELIRI+ bevacizumab</b> <b>(ITT: n=120)</b>	<b>Relatív hazard</b> <b>95% CI</b> <b>P érték</b>
<b>Progressziómentes túlélés 6 hónap után</b>			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 – 84%	77 – 90%	
<b>Medián progressziómentes túlélés</b>			
ITT	10,4 hónap	12,1 hónap	0,93
95% CI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 P = 0,30
<b>Medián teljes túlélés</b>			
ITT	24,4 hónap	25,5 hónap	0,90
95% CI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 P = 0,45

*Kombinációs terápia metasztatikus colorectalis rák másodvonalbeli kezelésében*

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat (NO16967) adatai megerősítik a kapecitabin alkalmazását oxaliplatinnal kombinálva a metasztatikus colorectalis rák másodvonalbeli kezelésében. Ebben a vizsgálatban 627, olyan metasztatikus colorectalis carcinómában szenvedő beteget, akiket előzetesen elsővonalbeli terápiaként fluoropirimidinnel kombinált irinotekánnal kezeltek, XELOX- vagy FOLFOX-4-kezelésre randomizáltak. A XELOX és a FOLFOX-4 (placebo vagy bevacizumab hozzáadása nélkül) adagolási sémáját lásd a 6. táblázatban. A XELOX legalább olyan hatásosnak bizonyult mint a FOLFOX-4 a progressziómentes túlélés vonatkozásában, a protokoll szerinti populációban és a beválasztás szerinti populációban (lásd 9. táblázat). Az eredmények azt mutatták, hogy a XELOX egyenértékű a FOLFOX-4 kezeléssel a teljes túlélés tekintetében (lásd 9. táblázat). A medián követési idő az elsődleges analízis idején a beválasztás szerinti populációban 2,1 év volt; egy további hathónapos követés utáni analízis adatai is szerepelnek a 9. táblázatban.

9. táblázat A legfontosabb hatásossági eredmények a NO16967 vizsgálat összehasonlító analízisében

<b>ELSŐDLEGES ANALÍZIS</b>			
	<b>XELOX</b> <b>(PPP*: n=251; ITT**: n=313)</b>	<b>FOLFOX-4</b> <b>(PPP*: n=252; ITT**: n=314)</b>	
<b>Populáció</b>	<b>Medián idő az eseményig (napok)</b>		<b>HR</b> <b>(95% CI)</b>
<b>Paraméter: Progressziómentes túlélés</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Paraméter: Teljes túlélés</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>TOVÁBBI 6 HÓNAPOS KÖVETÉS</b>			
<b>Populáció</b>	<b>Medián idő az eseményig (napok)</b>		<b>HR</b> <b>(95% CI)</b>
<b>Paraméter: Progressziómentes túlélés</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)

Paraméter: Teljes túlélés			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP=protokoll szerinti populáció; \*\*ITT= beválasztás szerinti populáció

### Előrehaladott gyomorrák

Egy előrehaladott gyomorrákban szenvedő betegeken végzett, multicentrikus, randomizált, kontrollos III. fázisú klinikai vizsgálat adatai igazolják a kapecitabin alkalmazását az előrehaladott gyomorrák elsõvonalbeli kezelésében (ML17032). Ebben a vizsgálatban 160 beteget randomizáltak a kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 2 hétig, 7 nap szünet) és ciszplatin (80 mg/m<sup>2</sup> 2-órás infúzióban, 3 hetente) kombinációval kezelt csoportba. Összesen 156 beteget randomizáltak az 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> naponta, folyamatos infúzióban az 1-5. napon, 3 hetente) és ciszplatin (80 mg/m<sup>2</sup> 2-órás infúzióban az elsõ napon, 3 hetente) kombinációval kezelt csoportba. A kapecitabin ciszplatinnal kombinálva a protokoll szerinti analízisben a progresszió-mentes túlélés vonatkozásában nem volt rosszabb, mint az 5-FU és ciszplatin kombináció (relatív házárd: 0,81; 95%-os CI: 0,63-1,04). A progresszió-mentes túlélés medián értéke 5,6 hónap volt kapecitabin és ciszplatin kombináció alkalmazásakor, míg 5-FU és ciszplatin kombináció esetében 5,0 hónap volt. A túlélési időtartamra vonatkozó relatív házárd (teljes túlélés) hasonló volt a progresszió-mentes túlélésre vonatkozó relatív házárdhoz (relatív házárd 0,85; 95%-os CI: 0,64-1,13) A túlélési időtartam medián értéke 10,5 hónap volt kapecitabin és ciszplatin kombináció alkalmazásakor, míg 5-FU és ciszplatin kombináció esetében 9,3 hónap volt.

Egy randomizált, multicentrikus, III. fázisú, előrehaladott gyomorrákban szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálat adatai, melyben a kapecitabint 5-FU-hoz, az oxaliplatint ciszplatinhoz hasonlították, alátámasztják a kapecitabin alkalmazását az előrehaladott gyomorrák elsõvonalbeli terápiájában (REAL-2). Ebben a vizsgálatban 1002 beteget randomizáltak egy 2x2 faktoriális vizsgálati terv szerint a következő 4 csoport egyikébe:

- ECF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bolusban az 1. napon, 3 hetente), ciszplatin (60 mg/m<sup>2</sup> kétórás infúzióban az 1. napon, 3 hetente) és 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> naponta, folyamatos infúzióban egy centrális kanülön keresztül).
- ECX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bolusban az 1. napon, 3 hetente), ciszplatin (60 mg/m<sup>2</sup> kétórás infúzióban az 1. napon, 3 hetente), és kapecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, folyamatosan).
- EOF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bolusban az 1. napon, 3 hetente), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> 2-órás infúzióban az 1. napon, 3 hetente), és 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> naponta, folyamatos infúzióban egy centrális kanülön keresztül).
- EOX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> bolusban az 1. napon, 3 hetente), oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> 2-órás infúzióban az 1. napon, 3 hetente), és kapecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, folyamatosan).

A protokoll szerinti populáción végzett elsõdleges hatásossági analízis szerint a teljes túlélés tekintetében a kapecitabin tartalmú kezelés nem volt rosszabb, mint az 5-FU tartalmú kezelés (relatív házárd: 0,86; 95%-os CI: 0,8-0,99), illetve az oxaliplatin tartalmú kezelés nem volt rosszabb mint a ciszplatin tartalmú kezelés (relatív házárd 0,92; 95%-os CI: 0,80-1,1). A medián teljes túlélés 10,9 hónap volt a kapecitabin tartalmú kezelési sémák esetében, míg 9,6 hónap volt az 5-FU-t tartalmazó kezelési sémák alkalmazása során. A medián teljes túlélés 10,0 hónap volt a ciszplatin tartalmú kezelési sémák esetében, míg 10,4 hónap volt oxaliplatint tartalmazó kezelési sémák alkalmazása során.

A kapecitabint oxaliplatinnal kombinálva is alkalmazták előrehaladott gyomorrák kezelésére. A kapecitabint monoterápiával végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a kapecitabin hatásos előrehaladott gyomorrákban.

### Vastagbélrák, colorectalis rák és előrehaladott gyomorrák: meta-analízis

Hat klinikai vizsgálat (SO14695, SO 14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032 ) meta-analízise alapján a kapecitabin helyettesítheti az 5-FU-t a gastrointestinalis carcinomák monoterápiás és a

kombinációs kezelésében. Az összesített analízis 3097 kapecitabin alapú kezelésben részesített beteg és 3074 5-FU-t tartalmazó kezelésben részesített beteg adatait tartalmazta. A medián teljes túlélési idő 703 nap (95% CI: 671; 745) volt a kapecitabin tartalmú kezelésben részesült betegeknel és 683 nap (95% CI: 646; 715) volt az 5-FU-t tartalmazó kezelésben részesült betegeknel. A relatív házárd a teljes túlélésre vonatkozóan 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00,  $p=0,0489$ ) volt, jelezvén, hogy a kapecitabin tartalmú kezelések hatásossága non-inferior az 5-FU tartalmú kezelésekhöz képest.

### Emlőrák

#### *Kapecitabin és docetaxel kombinációs terápia lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban*

Egy multicentrikus, randomizált, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálatban a kapecitabint docetaxellel kombinálva adták olyan betegeknek, akiknek lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákja volt, és az antraciklint is tartalmazó kemoterápia sikertelennek bizonyult. Ebben a vizsgálatban 255 beteg kapott kapecitabin-kezelést (1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer 2 hétig, majd 1 hét szünet) docetaxellel kombinálva (75 mg/m<sup>2</sup> 1 órás intravénás infúzióban 3 hetente). 256 beteg kapott docetaxel monoterápiát (100 mg/m<sup>2</sup> 1 órás intravénás infúzióban 3 hetente). A túlélés jobb volt a kapecitabin plusz docetaxel csoportban ( $p=0,0126$ ). A medián túlélés 442 nap volt a kapecitabin plusz docetaxel csoportban, és 352 nap a docetaxel monoterápiás csoportban. Az összesített objektív válaszarány az összesített randomizált populációban (a vizsgáló értékelése) 41,6% (kapecitabin + docetaxel) és 29,7% (docetaxel önmagában) volt,  $p=0,0058$ . A betegség progressziójáig eltelt idő hosszabb volt a kapecitabin plusz docetaxel csoportban ( $p<0,0001$ ). A progresszióig eltelt medián idő 186 nap volt a kapecitabin + docetaxel csoportban, és 128 nap a docetaxel önmagában csoportban.

#### *Kapecitabin monoterápia sikertelen taxan és antraciklin tartalmú kemoterápiát követően, és abban az esetben, amikor az antraciklin terápia nem javallott*

Két multicentrikus II. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a kapecitabin monoterápia alkalmazását olyan betegeknek, akiknél a taxanok és az antraciklin tartalmú kemoterápia sikertelen volt, vagy akiknek további antraciklin terápia nem javallt. Ezekben a vizsgálatokban összesen 236 beteget kezeltek kapecitabinnal (1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer 2 hétig, majd 1 hét szünet). Az összesített objektív válaszarány (a vizsgáló értékelése) 20% (első vizsgálat), ill. 25% (második vizsgálat) volt. A progresszióig eltelt medián idő 93, ill. 98 nap volt. A medián túlélés 384, ill. 373 nap volt.

### Minden indikáció

Egy meta-analízis, amely 14 klinikai vizsgálatban résztvevő, több mint 4700 olyan beteg adatai alapján készült, akiket kapecitabin monoterápiával vagy kapecitabin és különböző kemoterápiás sémák kombinációjával kezeltek többféle indikációban (vastagbélrák, colorectalis rák, gyomor- és emlőrák), azt mutatta, hogy azoknál a betegeknel, akiknél a kéz-láb szindróma kialakult, hosszabb volt a teljes túlélés, szemben azokkal, akiknél nem alakult ki kéz-láb szindróma: medián teljes túlélés 1100 nap (95%-os CI: 1007; 1200) szemben a 691 nappal (95%-os CI: 638; 754), a relatív házárd érték 0,61 (95%-os CI: 0,56; 0,66).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a kapecitabin tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően végbél- és vastagbél adenokarcinoma, gyomor adenokarcinoma és emlőrák indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A kapecitabin farmakokinetikáját 502-3514 mg/m<sup>2</sup>/nap adagokkal elemezték. A kapecitabin, az 5'-dezoxi-5-fluorocitidin (5'-DFCR) és az 5'-dezoxi-5-fluorouridin (5'-DFUR) paraméterei az 1. és 14. napon mérve hasonlóak voltak. Az 5-FU AUC-je 30%-35%-kal magasabb volt a 14. napon. A kapecitabin dózisának csökkentése erősebben csökkenti az 5-FU vérszintjét az arányos dózishoz képest, mert az aktív metabolit farmakokinetikája nem lineáris.

### Felszívódás

Orális beadás után a kapecitabin gyorsan és nagymértékben felszívódik, majd nagyrészt 5'-DFCR és 5'-DFUR metabolitokká alakul át. Étkezéskor adva lassul a kapecitabin felszívódásának sebessége, de ez csak kismértékben hat az 5'-DFUR AUC-jére és az ebből alakuló 5-FU metabolit AUC-jére. A 14. napon 1250 mg/m<sup>2</sup> dózisban adva étkezés után, a kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU és FBAL plazma csúcskoncentrációja (C<sub>max</sub> µg/ml-ben megadva) 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 és 5,46 volt. A plazma csúcskoncentráció kialakulásáig eltelt idő (T<sub>max</sub> órában kifejezve) 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 és 3,34 volt. Az AUC<sub>0-∞</sub> értékek µg•h/ml-ben megadva 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 és 36,3 volt.

### Eloszlás

*In vitro* humán plazma vizsgálatokban megállapították, hogy a kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR és 5-FU 54%, 10%, 62% és 10%-ban kötődik fehérjékhez, leginkább az albuminhoz.

### Biotranszformáció

A kapecitabint először a máj karboxilészteráz enzimje 5'-DFCR-ré alakítja, ez 5'-DFUR-rá alakul a citidin-deamináz révén, mely a májban és a tumorszövetekben található. Az 5'-DFUR további katalitikus aktivációját a timidin-foszforiláz (ThyPase) végzi. A katalitikus aktiváció enzimjei megtalálhatók mind a tumor-, mind a normál szövetekben, ez utóbbiban azonban általában kisebb mennyiségben. A kapecitabin 5-FU-vá történő szekvenciális enzimatisz biotranszformációja magasabb koncentrációt eredményez a tumorszövetekben. A colorectalis tumorok esetében az 5-FU képződés nagyrészt a tumor stroma sejtekre lokalizálódik. Colorectalis rákban szenvedő betegek esetében a kapecitabin orális adása után az 5-FU koncentráció aránya a colorectalis tumorokban a szomszédos szövetekhez képest 3,2 volt (0,9-8,0). Az 5-FU koncentráció aránya a tumorokban a plazmához képest 21,4 volt (3,9-59,9, n=8), míg az arány az egészséges szövetekben a plazmához képest 8,9 volt (3,0 – 25,8, n=8). A timidin-foszforiláz aktivitása 4-szer magasabb volt a primer colorectalis tumorban, mint a szomszédos normál szövetben. Immunohisztokémiai vizsgálatok szerint a timidin-foszforiláz nagyrészt a tumor stroma sejtekre lokalizálódik.

Az 5-FU-t a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim tovább bontja a sokkal kevésbé toxikus dihidro-5-fluorouracillá (FUH2). A dihidropirimidináz hasítja a pirimidin gyűrűt, és így 5-fluoro-ureido-propionsav (FUPA) keletkezik. Végül a β-ureido-propionáz elbontja a FUPA-t, és α-fluoro-β-alanin (FBAL) keletkezik, mely a vizelettel távozik. A dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) aktivitása határozza meg a folyamat sebességét. A DPD-hiány a kapecitabin toxicitását fokozhatja (lásd 4.3 és 4.4 pontok).

### Elimináció

A kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU és FBAL eliminációs felezési ideje (t<sub>1/2</sub> órában kifejezve) 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 és 3,23 volt. A kapecitabin és metabolitjai elsősorban a vizelettel választódnak ki, a beadott kapecitabin dózisának 95,5%-a nyerhető vissza a vizeletből. A széklettel történő ürülés minimális (2,6%). A vizelettel ürített fő metabolit a FBAL, ez a beadott dózis 57%-át képviseli. A beadott adag kb. 3%-a ürül a vizelettel változatlan formában.

### Kombinációs terápia

Az I. fázisú vizsgálatokban értékelték a kapecitabin hatását a docetaxel vagy paclitaxel farmakokinetikájára és fordítva, a kapecitabinnak nem volt hatása a docetaxel vagy paclitaxel farmakokinetikájára (C<sub>max</sub> és AUC), és nem volt hatása a docetaxelnek vagy paclitaxelnek az 5'-DFUR farmakokinetikájára.

### Farmakokinetika speciális populációban

Kapecitabin-kezelés után populációs farmakokinetikai analízist végeztek 505 colorectalis rákban szenvedő betegen, akik naponta kétszer 1250 mg/m<sup>2</sup> adagot kaptak. A nem, a májmetasztázis megléte ill. hiánya a kezelés kezdetekor, Karnofsky Performance Status, össz bilirubin, szérum albumin, ASAT és ALAT nem befolyásolta szignifikánsan az 5'-DFUR, 5-FU és FBAL farmakokinetikáját.

### Májmetasztázis miatt májkárosodott betegek

Májmetasztázis miatt enyhe vagy közepes májkárosodásban szenvedő betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálat szerint a kapecitabin biológiai hasznosulása és az 5-FU vérszintje növekedhet a májkárosodás nélküli betegekhez képest. Nincsenek farmakokinetikai adatok súlyos májkárosodásban szenvedő betegeken.

#### Vesekárosodásban szenvedő betegek

Enyhe-súlyos vesekárosodásban szenvedő rákos betegeken végzett farmakokinetikai vizsgálatokban a kreatinin-clearance-nek nem volt hatása az intakt gyógyszer és az 5-FU farmakokinetikájára. A kreatinin-clearance befolyásolta az 5'-DFUR (az AUC 35%-os emelkedése a kreatinin-clearance 50%-os csökkenése esetén) és a FBAL (az AUC 114%-os emelkedése a kreatinin-clearance 50%-os csökkenése esetén) vérszintjét. Az FBAL egy antiproliferatív hatás nélküli metabolit.

#### Idősek

Különböző korú betegek (27-86 éves), akik közül 234 (46%) 65 éves vagy ennél idősebb volt, populációs farmakokinetikai analízise alapján a kornak nem volt hatása az 5'-DFUR és az 5-FU farmakokinetikájára. A FBAL AUC-je nőtt a korrallal (a kor 20%-os emelkedése az FBAL AUC 15%-os emelkedését váltotta ki). Ez a növekedés valószínűleg a veseműködés megváltozásának köszönhető.

#### Etnikai tényezők

825 mg/m<sup>2</sup> kapecitabin napi kétszeri, 14 napos orális adagolását követően a japán betegeken (n=18) mért kapecitabin C<sub>max</sub> 36%-kal és az AUC 24%-kal alacsonyabb volt, mint kaukázusi betegek (n=22) esetében. Japán betegek esetében a FBAL C<sub>max</sub> értéke is 25%-kal, AUC értéke 34%-kal alacsonyabb volt a kaukázusi betegekhez hasonlítva. Az említett különbségek klinikai jelentősége nem ismert. Egyéb metabolitok esetében (5'-DFCR, 5'-DFUR és 5-FU) nem tapasztaltak jelentős vérszintkülönbségeket.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Ismételt adagokkal végzett toxicitási vizsgálatokban naponta adtak orálisan kapecitabint cynomolgus majmoknak és egereknek. A fluoropirimidinekre jellemző toxikus hatásokat figyeltek meg az emésztőrendszerre, nyirok- és vérképző rendszerre. A hatások reverzibilisek voltak. A kapecitabin bőrt érintő toxikus hatását figyelték meg, mely degeneratív/regresszív változásokban nyilvánult meg. Máj- és központi idegrendszeri toxicitást a kapecitabin nem okozott. Cardiovascularis toxicitást (pl. a PR és a QT intervallum megnyúlása) figyeltek meg cynomolgus majmon intravénás adás után (100 mg/kg), de ismételt orális adagolás után nem (1379 mg/m<sup>2</sup>/nap).

Egereken végzett 2 éves karcinogénitási vizsgálatban a kapecitabin nem bizonyult karcinogénnek.

A szokásos fertilitási vizsgálatok során a fertilitás károsodását figyelték meg kapecitabinnal kezelt nőstény egereken, ez a hatás azonban reverzibilisnek bizonyult a gyógyszer abbahagyása után. Egy 13 hetes vizsgálatban hím egerek reproduktív szerveiben atrófiás és degeneratív változásokat figyeltek meg, ezek a hatások azonban reverzibilisnek bizonyultak a gyógyszer abbahagyása után (lásd 4.6 pont).

Embriotoxicitási és teratogénitási vizsgálatokban egéren, dózisfüggő foetalis reszorpciót és teratogén hatást figyeltek meg. Majmon abortus és magzatelhalás fordult elő nagy dózisosknál, de teratogén hatást nem figyeltek meg.

A kapecitabin nem volt mutagen baktériumokon *in vitro* (Ames test) vagy emlős sejteken (kínai hörcsög V79/HPRT génmutációt vizsgáló teszt). Azonban, hasonlóan más nukleozid analógokhoz (pl. 5-FU) a kapecitabin clastogen volt humán lymphocytákon (*in vitro*), és pozitív tendenciát figyeltek meg egereken a csontvelő micronucleus tesztekben (*in vivo*).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Laktóz

Mikrokristályos cellulóz

Hipromellóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát

#### Tabletta bevonat

Makrogol (400)

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta

10 db filmtabletta PVC/PE/PVDC–alumínium buborécsomagolásban. 60 db tablettát egy dobozban.

#### Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta

10 db filmtabletta PVC/PE/PVDC–alumínium buborécsomagolásban. 120 db tablettát egy dobozban.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A citotoxikus gyógyszerek kezelésére vonatkozó biztonságos kezelési eljárásokat kell követni.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

#### Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta

EU/1/12/761/001

Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta

EU/1/12/761/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. április 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. január 9.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:  
<http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**



## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305,  
74770 Opava-Komarov  
Cseh Köztársaság

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Hollandia

Merckle GmbH  
Ludwig Merckle Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Németország

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Krakow  
Lengyelország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Capecitabine Teva 150 mg filmdoboz  
capecitabin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

150 mg capecitabin filmdobozként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

60 filmdoboz

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Orális alkalmazás

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/761/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta  
capecitabin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Teva B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KARTONDOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta  
kapecitabin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

500 mg kapecitabin filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktózt is tartalmaz, további információért lásd a betegtájékoztatót!

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

120 filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Orális alkalmazás

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/12/761/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta  
capecitabin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Teva B.V.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta kapecitabin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Capecitabine Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Capecitabine Teva szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Capecitabine Teva-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Capecitabine Teva-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Capecitabine Teva és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Capecitabine Teva a daganatellenes (citosztatikus) gyógyszerek csoportjába tartozik, melyek gátolják a daganatos sejtek növekedését. A Capecitabine Teva kapecitabin hatóanyagot tartalmaz, mely önmagában nem daganatellenes gyógyszer. Csak miután felszívódott, a szervezetben alakul át aktív daganatellenes gyógyszerré (főleg a daganatos szövetekben és nem a normális szövetekben).

A Capecitabine Teva-t a vastagbél-, végbél-, gyomor- és emlőrák kezelésére alkalmazzák. A Capecitabine Teva-t ezenkívül a vastagbélrák újbóli kialakulásának megelőzésére alkalmazzák a tumor teljes sebészi eltávolítása után.

A Capecitabine Teva alkalmazható önmagában és más gyógyszerekkel kombinálva is.

#### **2. Tudnivalók a Capecitabine Teva szedése előtt**

##### **Ne szedje a Capecitabine Teva-t:**

- ha allergiás a kapecitabinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Közölnie kell kezelőorvosával, ha tudja, hogy allergiás vagy túlérzékeny erre a gyógyszerre.
- ha fluoropirimidin-terápiával (a fluorouracilhoz hasonló daganatellenes gyógyszerek egy csoportja) kapcsolatban korábban súlyos reakciók alakultak ki Önnél,
- ha terhes vagy szoptat,
- ha Önnél súlyosan alacsony a fehérvérsejtek vagy vérlemezkek száma (leukopénia, neutropénia, vagy trombocitopénia),
- ha súlyos májbetegsége vagy vesebetegsége van,
- ha tudja, hogy Önnél egyáltalán nincs dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim aktivitás (teljes DPD-hiányban szenved),
- ha jelenleg brivudin, herpesz zoster (bárányhimlő vagy övsömör) elleni kezelés alatt áll, vagy az elmúlt négy hét során ilyet kapott.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Capecitabine Teva szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha tudja, hogy Önnél részlegesen hiányzik a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim aktivitás,
- ha van olyan rokona, akinél részlegesen vagy teljesen hiányzik a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzimaktivitás,
- ha Önnek máj- vagy vesebetegsége van,
- ha Önnek szívpanaszai voltak vagy vannak (például szívritmuszavar, fizikai megerőltetéskor jelentkező vagy a szív vérrellátási problémái miatt kialakuló mellkasi, állkapocs- vagy hátfájdalom),
- ha Önnek agyi betegsége van (például daganatos betegség áttéte az agyba vagy idegkárosodás (neuropátia)),
- ha Önnek kalcium-anyagcsere zavara van (a vérvizsgálatokban látható),
- ha Ön cukorbetegségben szenved,
- ha a súlyos hányinger és hányás miatt nem marad meg a szervezetében az étel vagy a víz,
- ha Önnek hasmenése van,
- ha Ön kiszáradt vagy fennáll a lehetősége a kiszáradásnak,
- ha az Ön vérében az ionok egyensúlya felborult (elektrolit-zavar, vérvizsgálatokban látható),
- ha az Ön kórelőzményében szembetegségek szerepelnek, mert lehetséges, hogy szemeit többször szükséges ellenőrizni,
- ha Önnek súlyos bőrreakciója van.

**DPD-hiány:** A DPD-hiány egy genetikai állapot, amely általában nem vezet egészségügyi problémákhoz, csak ha Ön bizonyos gyógyszereket kap. Amennyiben Ön DPD-hiányban szenved és Capecitabine Teva-et vesz be, magasabb lesz Önnél a („4. Lehetséges mellékhatások” pontban felsorolt) súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata. A kezelés megkezdése előtt ajánlott elvégezni Önnél a DPD-hiány szűrését. Amennyiben egyáltalán nem rendelkezik ilyen enzimaktivitással, nem szabad Capecitabine Teva-et szednie. Amennyiben csökkent enzimaktivitással (részleges hiánnyal) rendelkezik, kezelőorvosa csökkentett adagot írhat fel Önnek. Súlyos és életveszélyes mellékhatások azonban annak ellenére is felléphetnek, ha az Ön tesztje DPD-hiány tekintetében negatív lett.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha gondot okoz Önnek a fent említett bármely mellékhatás, vagy további, a betegtájékoztatóban fel nem sorolt mellékhatást észlel (lásd 4. Lehetséges mellékhatások pont).

### **Gyermekek és serdülők**

A Capecitabine Teva nem javasolt gyermekeknek és serdülőknek. Ne adja a Capecitabine Teva-t gyermekeknek és serdülőknek.

### **Egyéb gyógyszerek és a Capecitabine Teva**

A kezelés megkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez rendkívül fontos, mert az együtt bevett gyógyszerek gyengíthetik vagy erősíthetik egymás hatását.

**Tilos a brivudint (egy, az övsömör vagy a bárányhimlő kezelésére alkalmazott vírusellenes gyógyszer) a kapecitabin-kezeléssel egyidejűleg szedni (beleértve azt a gyógyszermentes időszakot is, amikor nem szedi a kapecitabin tablettákat)!**

**Amennyiben Önnek brivudint kell szednie, a brivudin elhagyását követően legalább 4 hetet kell várnia a kapecitabin-kezelés megkezdése előtt. Lásd még a „Ne szedje a Capecitabine Teva-t” részt.**

Szintén különösen óvatosnak kell lennie, ha a következő gyógyszerek közül bármelyiket szedi vagy kapja:

- köszvény elleni gyógyszerek (allopurinol),
- véralvadásgátlók (kumarin, warfarin),
- görcs vagy remegés elleni gyógyszer (fenitoin),
- különféle daganatok és vírusfertőzés kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek (interferon-alfa),
- sugárterápia és bizonyos gyógyszerek, amelyeket daganatos betegségek kezelésére alkalmaznak (folinsav, oxaliplatin, bevacizumab, ciszplatin, irinotekán),
- folsav-hiány kezelésére alkalmazott gyógyszerek.

### **A Capecitabine Teva egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

A Capecitabine Teva-t étkezés után 30 percen belül kell bevenni.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha terhes vagy úgy gondolja, hogy lehet, hogy terhes, tilos a Capecitabine Teva-t szednie.

Tilos szoptatnia, ha Capecitabine Teva-t szed és az utolsó adag bevitelét követően 2 hétig.

Ha Ön fogamzóképes nő, Önnek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia a Capecitabine Teva kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követő 6 hónapban.

Ha Ön férfibeteg, az Ön partnerénél fennáll Önnél a terhesség lehetősége, Önnek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia a Capecitabine Teva kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követő 3 hónapban.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Capecitabine Teva szédülést, hányingert vagy fáradtságot okozhat, ezért lehetséges, hogy a Capecitabine Teva befolyásolhatja a gépjárművezetői és a gépkezelői képességet.

### **A Capecitabine Teva laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### **A Capecitabine Teva nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Capecitabine Teva-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A capecitabint csak olyan orvos írhatja fel, akinek tapasztalata van a daganatellenes szerek alkalmazásával.

A kezelőorvos írja elő az adagot és a bevitel idejét, személyre szabottan az Ön számára. A Capecitabine Teva adagolását az Ön testfelszíne alapján határozzák meg, melyet testmagasságából és testtömegéből számítanak ki. A szokásos adag felnőtteknek 1250 mg/m<sup>2</sup> testfelszín, naponta kétszer (reggel és este). Két példát mutatunk be: egy 64 kg testtömegű, 1,64 m testmagasságú személynek, akinek a testfelszíne 1,7 m<sup>2</sup>, 4 db 500 mg-os tablettát és 1 db 150 mg-os tablettát kell bevennie naponta kétszer. Egy 80 kg testtömegű, 1,80 m testmagasságú személynek, akinek a testfelszíne 2,00 m<sup>2</sup>, 5 db 500 mg-os tablettát kell bevennie naponta kétszer.

**A kezelőorvos el fogja mondani Önnek, hogy milyen adagban, mikor és mennyi ideig kell szednie a gyógyszert.**

Lehet, hogy a 150 mg-os és az 500 mg-os tablettából is be kell vennie egyidejűleg.

- A tablettákat **reggel és este** vegye be a kezelőorvos előírásának megfelelően.
- A tablettákat **étkezés után 30 percen belül vegye be** (reggeli és vacsora), és **egészben vízzel nyelje le. Ne törje szét vagy ne vágja el a tablettákat. Ha Ön nem tudja egészben lenyelni a Capecitabine Teva tablettát, jelezze ezt a kezelését végző egészségügyi szakembernek.**
- Fontos, hogy úgy szedje minden gyógyszerét, ahogy azt a kezelőorvos előírta.

A Capecitabine Teva tablettát általában 14 napon keresztül kell szedni, ezt egy 7 napos szünet követi (ilyenkor nem kell tablettát bevenni). Ez a 21 napos időszak egy kezelési ciklust jelent.

Más gyógyszerekkel kombinálva a szokásos felnőtt adag kevesebb is lehet, mint 1250 mg/m<sup>2</sup> testfelszín, és lehetséges, hogy eltérő időtartamban kell szednie a gyógyszert (pl. naponta, szünet nélkül).

#### **Ha az előírtnál több Capecitabine Teva-t vett be**

Ha az előírtnál több Capecitabine Teva-t vett be, forduljon kezelőorvosához, amint lehetséges, mielőtt beveszi a következő adagot.

A következő mellékhatások jelentkezhetnek, amennyiben sokkal több capecitabint vett be, mint amennyit kellett volna: hányinger vagy hányás, hasmenés, a száj vagy a belek gyulladása vagy fekélye, a gyomor vagy a belek fájdalma vagy vérzése vagy csontvelő-depresszió (bizonyos fajta vérsejtek számának csökkenése). Közölje azonnal kezelőorvosával, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Capecitabine Teva-t**

Ne vegye be a kimaradt adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Folytassa a gyógyszer szedését a szokott módon, és beszéljen kezelőorvosával.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Capecitabine Teva szedését**

A capecitabin-kezelés befejezésének nincsenek mellékhatásai. Ha kumarin véralvadásgátlót (pl. fenpropumont) szed, a Capecitabine Teva abbahagyásakor szükséges lehet, hogy kezelőorvosa a véralvadásgátló adagját módosítsa.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal **HAGYJA ABBA** a Capecitabine Teva szedését, és lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha az alábbi tünetek közül bármelyik fellép:

- **hasmenés:** ha az Ön megszokott, napi székletürítéseinek száma legalább 4-gyel nő, vagy éjszakai székletürítés is előfordul.
- **hányás:** ha 24 óra alatt egynél többször hány.
- **émelygés:** ha étvágytalanná válik, és a naponta fogyasztott étel mennyisége sokkal kevesebb, mint lenni szokott.
- **szájnyálkahártya-gyulladás:** ha fájdalom, vörösség, duzzanat vagy fekély jelentkezik a szájban és/vagy a torokban.
- **kéz-és-láb bőrreakció:** ha a kezén és/vagy lábán fájdalom, duzzanat, vörösség vagy bizsergés jelentkezik.
- **láz:** ha 38°C vagy ennél magasabb láza van.

- **fertőzés:** ha baktérium vagy vírus vagy egyéb organizmus által kiváltott fertőzésre utaló jelet észlel.
- **mellkasi fájdalom:** ha a mellkasa közepén fájdalmat érez, különösen, ha ez fizikai terhelés során jelentkezik.
- **Stevens-Johnson szindróma:** ha fájdalmas vörös vagy lilás kiütéseket tapasztal, amelyek szétterjednek, és hólyagok és/vagy más sebek kezdenek megjelenni a nyálkahártyán (pl. a szájban és az ajkakon), különösen akkor, ha Önnek előzőleg fényérzékenysége, légúti fertőzése (pl. hörghurut) és/vagy láza volt.
- **DPD-hiány:** ha ismert DPD-hiányban szenved, magasabb Önnél a heveny, korán fellépő toxicitás és a Capecitabine Teva által kiváltott súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű mellékhatások (pl. szájnyálkahártya-gyulladás, nyálkahártya-gyulladás, hasmenés, alacsony neutrofilszám a vérben és neurotoxicitás) kialakulásának veszélye.
- **Angioödéma:** azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja – előfordulhat, hogy sürgős orvosi ellátásra van szüksége: elsősorban az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, ami nyelési nehézséget vagy légzési nehézséget okoz; viszketés és bőrkiütések. Ez az angioödéma jele lehet.

Ha idejében beavatkoznak, ezek a mellékhatások a kezelés befejezése után általában 2-3 napon belül javulnak. Ha ezek a mellékhatások továbbra is fennállnak, azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával. Kezelőorvosa esetleg javasolja majd Önnek, hogy kezdje újra a kezelést kisebb adaggal.

Ha az első kezelési ciklus során szájnyálkahártya-gyulladás (fekély a szájban és/vagy torokban), nyálkahártya-gyulladás, hasmenés, a vér alacsony neutrofilszáma (fokozott fertőzésveszély), vagy neurotoxicitás lép fel, a háttérben DPD-hiány állhat (kérjük, olvassa el a „2. Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

A kéz-és-láb bőrreakció az ujjlenyomat elvesztéséhez vezethet, ami befolyásolhatja az Ön ujjlenyomat-leolvasó által történő azonosítását.

A fentieket kiegészítve, ha a Capecitabine Teva-t önmagában alkalmazzák, akkor a nagyon gyakori mellékhatások, melyek 10 betegből több mint 1 beteget érinthet, a következők:

- hasi fájdalom
- kiütés, száraz bőr vagy bőrviszketés
- fáradtság
- étvágytalanság (anorexia).

Ezek a mellékhatások súlyossá válhatnak, ezért fontos, hogy **mindig azonnal forduljon kezelőorvosához**, amikor egy mellékhatás megjelenését észleli. Kezelőorvosa tanácsolhatja Önnek, hogy csökkentse az adagot, és/vagy átmenetileg hagyja abba a Capecitabine Teva-kezelést. Ez segít csökkenteni annak a valószínűségét, hogy a mellékhatás tovább is fennálljon és súlyossá váljon.

Egyéb mellékhatások:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtszám vagy vörösvértestszám csökkenése (vérvizsgálatokban látható)
- kiszáradás, testtömeg-csökkenés
- álmatlanság (inszomnia), depresszió
- fejfájás, álmoság, szédülés, a megszokottól eltérő bőrérzékelés (zsibbadó vagy bizsergő érzet), ízérzés változása
- szemirritáció, könnyezés, szemvörösség (konjunktivitisz)
- a vénák gyulladása (tromboflebitisz)
- légszomj, orrvérzések, köhögés, orrfolyás
- ajakherpesz vagy egyéb herpesz-fertőzések
- tüdő- vagy légúti rendszer fertőzései (pl. pneumonia vagy bronhitisz)
- bélvérzés, székrekedés, felhasi fájdalom, emésztési zavar, fokozott bélgázképződés, szájszárazság

- bőrkiütés, hajhullás (alopécia), bőrvörösödés, bőrszárazság, viszketés (pruritusz), bőrszíneződés, bőrhíány, bőrgyulladás, körömbetegségek
- ízületi vagy végtagfájdalom, mellkasi vagy hátfájdalom
- láz, a végtagok dagadása, rossz közérzet
- májfunkciós problémák (vérvizsgálatokban látható), és megnövekedett bilirubinszint a vérben (a máj választja ki)

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérmérgezés, húgyúti fertőzés, bőrfertőzés, orr- és torokfertőzés, gombás fertőzések (beleértve a szájban előfordulót is), influenza, gyomor- és bélhurut, fogtályog
- bőr alatti csomók (lipóma)
- véresejtek, többek között vérlemezkék számának csökkenése, a vér hígulása (vérvizsgálatokban látható)
- allergia
- cukorbetegség, csökkent kálium vérszint, alultápláltság, a vér triglicerid szintjének növekedése
- zavart állapot, pánikrohamok, depressziós hangulat, csökkent libidó
- neheztelt beszéd, memóriaromlás, a mozgáskoordináció elvesztése, egyensúlyzavar, ájulás, idegkárosodás (neuropátia) és érzékelési problémák
- homályos vagy kettős látás
- szédülés, fülfájdalom
- szabálytalan szívverés és palpitáció (arritmiák), mellkasi fájdalom és szívinfarktus
- vérrögök a mélyvénákban, magas vagy alacsony vérnyomás, hóhullámok, hideg végtagok, lila pöttyök a bőrön
- vérrögök a tüdő vénáiban (tüdőembólia), összeesett tüdő, véres köpet, asztma, fokozott terhelés esetén légszomj
- bélelzáródás, folyadékgyülem a hasban, a vékony- vagy vastagbél, a gyomor vagy a nyelvcső gyulladása, alhasi fájdalom, hasi diszkomfort, gyomorégés (az étel visszafolyása a gyomorból), véres széklet
- sárgaság (bőr és szemek besárgulása)
- bőrfekélyek és hólyagok, bőrreakciók napfény hatására, tenyér kivörösödése, arcfájdalom vagy duzzanat
- ízületi duzzanat vagy merevség, csontfájdalom, izomgyengeség vagy merevség
- folyadékgyülem a vesében, fokozott gyakoriságú éjszakai vizelet, inkontinencia, vér a vizeletben, megnövekedett kreatininszint a vérben (a veseműködés zavarának a jele)
- szokatlan vérzés a hüvelyből
- duzzanat (ödéma), hidegrázás és borzongás

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- angioödéma (elsősorban az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata; viszketés és bőrkiütések)

Ezek közül a mellékhatások közül néhány nagyobb gyakorisággal fordul elő, ha a kapecitabin más daganatellenes gyógyszerekkel együtt kerül alkalmazásra. Ilyen alkalmazáskor jelentkező egyéb mellékhatások a következők:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csökkent nátrium-, magnézium- vagy kalcium vérszint, emelkedett vércukorszint
- idegfájdalom
- fülszűrés vagy zaj a fülben (tinnitusz), hallásvesztés
- vénagyulladás
- csuklás, a hang megváltozása
- fájdalom vagy megváltozott/rendellenes érzet a szájban, állkapocsfájdalom
- izzadás, éjszakai izzadás
- izomgörcs
- vizeletürítési nehézség, vér vagy fehérje a vizeletben
- bevérzés vagy reakció az injekció helyén (az egy időben injekcióban beadott gyógyszerek miatt)



Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a könnycsatorna szűkülete vagy elzáródása (könnycsatorna sztenózis)
- májelégtelenség
- gyulladás, amely az epe kiválasztás működészavarához vagy epeút elzáródáshoz vezet (kolesztatikus hepatitisz)
- speciális változások az EKG-ban (QT-távolság megnyúlás)
- bizonyos típusú szívritmuszavar (köztük kamrafibrilláció, torsades de pointes és bradikardia)
- szemgyulladás, amely szemfájdalmat és esetlegesen látásproblémákat okoz
- a bőr gyulladása, amely vörös, pikkelyesen hámló foltokat okoz egy immunrendszeri betegség miatt

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos bőrreakciók, mint pl. bőrkivetés, fekély és hólyagképződés, beleértve száj-, orr-, nemi szerv-, kéz-, láb- és a szem-fekélyt (vörös és duzzadt szemek)

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Capecitabine Teva-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:/Felh.:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Capecitabine Teva?**

- A készítmény hatóanyaga a kapecitabin.  
Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta  
150 mg kapecitabint tartalmaz filmtablettánként.  
Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta  
500 mg kapecitabint tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:  
Tablettamag: laktóz, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát.  
Tabletta bevonat: makrogol 400, hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172).

## **Milyen a Capecitabine Teva külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

### Capecitabine Teva 150 mg filmtabletta

Világos barackszínű, bikonvex, ovális, 11,5 mm x 5,4 mm méretű filmtabletta, „C” felirattal az egyik és „150” felirattal a másik oldalán.

10 db filmtabletta buboréksomagolásban. 60 db tablettát egy dobozban.

### Capecitabine Teva 500 mg filmtabletta

Világos barackszínű, bikonvex, ovális, 16,0 mm x 8,5 mm méretű filmtabletta, „C” felirattal az egyik és „500” felirattal a másik oldalán.

10 db filmtabletta buboréksomagolásban. 120 db tablettát egy dobozban.

## **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Hollandia

### **Gyártó**

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Csehország

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Hollandia

Merckle GmbH  
Ludwig Merckle Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Németország

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Krakow  
Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:  
<http://www.ema.europa.eu/> található.