

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete
Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15,6 mg laktoze.

Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 52,0 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete
Filmsko obložene tablete so ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, svetlo breskove barve, 11,5 mm x 5,4 mm z oznako »C« na eni strani in »150« na drugi strani.

Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete
Filmsko obložene tablete so ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, svetlo breskove barve, 16,0 mm x 8,5 mm z oznako »C« na eni strani in »500« na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kapecitabin Teva je indicirano:

- za adjuvantno zdravljenje bolnikov po operaciji raka kolona stadija III (Dukes C) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka (glejte poglavje 5.1).
- za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka želodca v kombinaciji s shemo na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).
- v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje naj bi vključevalo antraciklin.
- kot monoterapija za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešnem zdravljenju s taksani in antraciklinsko kemoterapijo ali za zdravljenje bolnikov, pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kapecitabin Teva lahko predpiše le zdravnik z ustreznim znanjem in izkušnjami z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb. Skrbno spremljanje med prvim ciklom zdravljenja je priporočljivo za vse bolnike.

Če bolezen napreduje ali bolnik ne prenaša toksičnosti, je treba zdravljenje prekiniti. Standardni in zmanjšani odmerki so za začetni odmerek zdravila Kapecitabin Teva 1.250 mg/m² glede na telesno površino izračunani v preglednici 1, za 1.000 mg/m² pa v preglednici 2.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1).

Samostojno zdravljenje

Rak kolona, kolorektalni rak ter rak dojk

Priporočeni začetni odmerek kapecitabina za samostojno adjuvantno zdravljenje raka kolona, metastatskega kolorektalnega raka ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk je 1.250 mg/m² dvakrat na dan (zjutraj in zvečer; celokupni dnevni odmerek znaša 2.500 mg/m²) 14 dni, sledi 7-dnevni premor. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča 6 mesecev.

Zdravljenje s kombinacijo zdravil

Rak kolona, kolorektalni rak in rak želodca

Pri zdravljenju s kombinacijo zdravil je treba priporočeni začetni odmerek kapecitabina zmanjšati na 800 do 1.000 mg/m², kadar ga dajemo dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, ali na 625 mg/m² dvakrat na dan, če ga dajemo neprekinjeno (glejte poglavje 5.1). Za kombinacijo z irinotekanom je priporočeni začetni odmerek 800 mg/m², kadar ga dajemo dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, irinotekan pa damo 1. dan v odmerku 200 mg/m². Vključitev bevacizumaba v kombinacijo nima vpliva na začetni odmerek kapecitabina. Premedikacijo za ohranitev primerne hidracije in preprečitev bruhanja za bolnike, ki prejemajo kombinacijo kapecitabina in cisplatina, začnemo dajati preden dobijo cisplatin, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za cisplatin. Pri kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom ter oksaliplatinom se priporoča premedikacija z antiemetiki v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za oksaliplatin. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča 6 mesecev.

Rak dojk

Priporočeni začetni odmerek kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje metastatskega raka dojk je 1.250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni, sledi 7-dnevni premor, odmerek docetaksela pa je 75 mg/m² vsake 3 tedne v obliki enourne intravenske infuzije. Bolniki, ki se sočasno zdravijo s kapecitabinom in docetakselom, morajo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za docetaxsel začeti prejemati premedikacijo s peroralnim kortikosteroidom, kot je deksametazon, preden prejmejo docetaxsel.

Odmerek zdravila Kapecitabin Teva

Preglednica 1 Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina 1.250 mg/m²

Odmerek 1.250 mg/m ² (dvakrat na dan)					
	Polni odmerek 1250 mg/m ²	Število 150- in/ali 500-mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 950 mg/m ²	Zmanjšani odmerek (50 %) 625 mg/m ²
Telesna površina (m ²)	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (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

Preglednica 2 Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina 1000 mg/m²

Odmerek 1000 mg/m ² (dvakrat na dan)					
	Polni odmerek 1000 mg/m ²	Število 150- in/ali 500-mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 750 mg/m ²	Zmanjšani odmerek (50 %) 500 mg/m ²
Telesna površina (m ²)	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (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

Spreminjanje odmerjenja med zdravljenjem

Splošno

Toksičnost zaradi prejetja kapecitabina se lahko nadzoruje s simptomatskim zdravljenjem in/ali spreminjanjem odmerka (prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka). Po znižanju se odmerka kasneje ne sme povečati. Pri tistih toksičnostih, za katere lečeči zdravnik meni, da je malo verjetno, da bodo postale resne ali življenjsko ogrožujoče (na primer alopecija, spremembe okusa, spremembe nohtov), se lahko zdravljenje nadaljuje z enakim odmerkom brez zmanjšanja ali prekinitve. Bolnike, ki prejemajo kapecitabin, je treba obvestiti, da je zdravljenje v primeru zmernih ali resnih toksičnosti treba opustiti. Odmerkov kapecitabina, ki so izpuščeni zaradi toksičnosti, se ne nadomešča. V nadaljevanju so priporočeni spremenjeni odmerki za toksičnosti.

Preglednica 3 Razpored zmanjšanja odmerka kapecitabina (3-tedenski cikel ali neprekinjeno zdravljenje)

Stopnja toksičnosti*	Spremembe odmerka znotraj celičnega cikla	Prilagoditev odmerka pri naslednjem ciklu/odmerku (% začetnega odmerka)
• Stopnja 1	Vzdrževanje odmerka	Vzdrževanje odmerka
• Stopnja 2		
-prvo pojavljanje	Prekiniti, dokler ne doseže stopnje 0-1	100 %
-drugo pojavljanje		75 %
-tretje pojavljanje		50 %
-četrto pojavljanje	Trajno prekiniti zdravljenje	Navedba smiselno ni potrebna
• Stopnja 3		
-prvo pojavljanje	Prekiniti, dokler ne doseže stopnje 0-1	75 %
-drugo pojavljanje		50 %
-tretje pojavljanje		Navedba smiselno ni potrebna
• Stopnja 4		
-prvo pojavljanje	Trajno prekiniti <i>ali</i> Če zdravnik meni, da je za bolnika najbolje nadaljevati, prekiniti, dokler ne doseže stopnje 0-1	50 %
-drugo pojavljanje	Tranjo prekiniti	Navedba smiselno ni potrebna

*Po splošnih kriterijih toksičnosti (različica 1) skupine za klinične raziskave Kandskega nacionalnega inštituta za onkologijo (NCIC CTG) ali splošnih terminoloških kriterijih za neželene učinke (CTCAE) (različica 4) programa za ocenjevanje zdravljenja raka Ameriškega nacionalnega inštituta. Za sindrom roka-noga in hiperbilirubinemijo glejte poglavje 4.4.

Hematologija

Bolniki, ki imajo osnovno število neutrofilcev $<1.5 \times 10^9/L$ in/ali število trombocitov $<100 \times 10^9/L$, ne smejo biti zdravljeni s kapecitabinom. Če nenačrtovani laboratorijski pregled med ciklom zdravljenja pokaže, da je število neutrofilcev padlo pod $1.0 \times 10^9/L$ ali število trombocitov pod $75 \times 10^9/L$, je treba zdravljenje s kapecitabinom prekiniti.

Prilagoditev odmerkov za toksičnosti, ko je kapecitabin uporabljen v 3 tedenskem ciklu v kombinaciji z drugimi zdravili

Kadar je kapecitabin uporabljen v 3 tedenskem ciklu v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba prilagoditev odmerkov za toksičnost za kapecitabin narediti na podlagi zgornje preglednice 3 za kapecitabin in na podlagi ustreznih povzetkov glavnih značilnostim za zdravilo za ostala zdravila.

Če je zamik zdravljenja s kapecitabinom ali drugimi zdravili indiciran na začetku cikla zdravljenja, potem je treba z dajanjem vseh zdravil počakati, dokler niso izpolnjeni pogoji za začetek dajanja vseh zdravil.

Med ciklom zdravljenja za tiste toksičnosti, ki po mnenju lečečega zdravnika niso povezane s kapecitabinom, je treba zdravljenje s kapecitabinom nadaljevati in odmerke ostalih zdravil prilagoditi v skladu z ustreznimi informacijami o odmerjanju.

Če je treba zdravljenje z drugim(i) zdravili trajno prekiniti, se lahko z zdravljenjem s kapecitabinom nadaljuje, ko so izpolnjeni vsi pogoji za ponovno zdravljenje s kapecitabinom.

Ta nasvet se nanaša na vse indikacije in vse posebne populacije.

Prilagoditev odmerka za toksičnost, ko se kapecitabin uporablja neprekinjeno v kombinaciji z drugimi zdravili

Kadar je kapecitabin uporabljen neprekinjeno v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba prilagoditev odmerkov za toksičnost za kapecitabin narediti na podlagi zgornje preglednice 3 za kapecitabin in na podlagi ustreznih povzetkov glavnih značilnostim za zdravilo za ostala zdravila.

Prilagoditev odmerjanja za posebne skupine

Okvare jeter

Za priporočitev spremembe odmerkov pri bolnikih z okvaro jeter ni zadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti. O okvari jeter zaradi ciroze ali hepatitisa ni na voljo nobenih podatkov.

Okvare ledvic

Kapecitabin je kontraindiciran pri bolnikih z resnimi okvarami ledvic (kreatinski očistek pod 30 ml/min [Cockcroft in Gault] v izhodišču). Povečanje neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatinski očistek pod 30-50 ml/min v izhodišču) je povečan v primerjavi z celotno populacijo. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic v izhodišču, je priporočeno zmanjšanje odmerka na 75 % začetnega odmerka 1250 mg/m². Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic v izhodišču ni treba prilagoditi odmerkov pri začetnih odmerkih 1000 mg/m². Pri bolnikih z blagimi okvarami ledvic (kreatinski očistek pod 51-80 ml/min v izhodišču) je priporočeno, da se začetni odmerek ne spreminja. V primeru, da se pri bolniku med zdravljenjem pojavijo neželeni učinki stopnje 2, 3 ali 4, je priporočeno pazljivo opazovanje, takojšnja prekinitev zdravljenja in posledična prilagoditev odmerka kot je prikazano v preglednici 3 zgoraj. Če se izračunani kreatinski očistek med zdravljenjem zmanjša pod vrednost 30 ml/min, je treba zdravljenje z zdravilom Kapecitabin Teva prenehati. Priporočila glede prilagoditve odmerka pri ledvičnih okvarah veljajo tako za samostojno kot kombinirano zdravljenje (glejte tudi poglavje »Starejši« spodaj).

Starejši

Med samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom ni treba prilagajati začetnega odmerka. Vendar pa, z zdravljenjem povezani neželeni učinki stopnje 3 ali 4 so bili pogostejši pri bolnikih nad 60 let starosti kot pri mlajših bolnikih.

Kadar je bil kapecitabin uporabljen v kombinaciji z drugimi zdravili, so bolniki, starejši od 65 let imeli več neželenih učinkov stopnje 3 in 4, vključno z takimi, ki so vodili do prekinitev, v primerjavi z mlajšimi bolniki. Bolnike, starejše od 65 let, je priporočljivo pazljivo nadzorovati.

- *V kombinaciji z docetakselom;* pri bolnikih, starejših od 60 let je bila opažena povečana pogostost pojavljanja z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 in in z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, starejših od 60 let, je priporočeno znižanje začetnega odmerka na 75 % (950 mg/m² dvakrat dnevno). Če pri bolnikih, starejših od 60 let, ki se zdravijo z zmanjšanim odmerkom kapecitabina v kombinaciji z docetakselom, ni opaziti toksičnosti, se lahko odmerek postopno zveča do 1250 mg/m² dvakrat dnevno.

Pediatrična populacija

Smotrne uporabe kapecitabina pri pediatrični populaciji za indikacije raka debelega črevesja, kolorektalnega raka, raka želodca ali raka na dojkah, ni.

Način uporabe

Tablete zdravila Kapecitabin Teva je treba pogoltniti cele z vodo v 30 minutah po obroku.

Tablet zdravila Kapecitabin Teva se ne sme drobiti ali rezati.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali fluorouracil.
- Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti.

- Znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje.
- Pri bolnikih s hudo levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo.
- Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.
- Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min).
- Nedavno ali sočasno zdravljenje z brivudinom (glede medsebojnega delovanja med zdravili glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Če obstajajo kontraindikacije za katero od zdravil, ki se uporablja v kombinaciji, se tega zdravila ne sme uporabljati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksičnosti, ki lahko omejijo odmerjanje

Med toksičnosti, ki lahko omejijo odmerjanje, uvrščajo drisko, bolečino v trebuhu, slabost, stomatitis in sindrom roka-noga (reakcija na dlaneh in podplatih, palmarno-plantarna eritrodisezija). Večina neželenih učinkov je reverzibilnih in ne zahteva dokončne prekinitve zdravljenja, vendar je včasih treba odmerjanje začasno prekiniti ali zmanjšati.

Driska

Bolnike, pri katerih se pojavi huda driska, je treba skrbno opazovati in jim v primeru dehidracije nadomeščati tekočino in elektrolite. Priporočljivo je standardno zdravljenje (npr. z loperamidom). Driska stopnje 2 je po NCIC CTC opredeljena kot povečana potreba po izpraznitvi črevesa 4- do 6-krat na dan ali kot nočne povečane potrebe po izpraznitvi črevesa. Driska stopnje 3 pomeni 7 do 9 potreb po izpraznitvi črevesa na dan ali inkontinenco in malabsorpcijo. Driska stopnje 4 pomeni 10 ali več izpraznitev črevesa na dan ali močne krvave driske ali potrebo po parenteralni hidraciji. Odmerek je treba zmanjšati, kot je to potrebno (glejte poglavje 4.2).

Dehidracija

Dehidracijo moramo preprečiti ali popraviti takoj na začetku. Bolniki, ki imajo anoreksijo, astenijo, navzejo, drisko ali bruhanje, lahko hitro dehidrirajo. Dehidracija lahko povzroči akutno ledvično odpoved, še posebno pri bolnikih z že obstoječim okrnjenim delovanjem ledvic ali kadar kapecitabin dajemo sočasno z nefrotoksičnimi zdravili. Akutna ledvična odpoved, ki nastopi zaradi dehidracije, je lahko smrtna. Če se pojavi dehidracija stopnje 2 ali več, je treba zdravljenje s kapecitabinom takoj prekiniti in bolnika hidrirati. Dokler se bolniku stanje popolnoma ne popravi in niso vsi sprožitveni dejavniki pod nadzorom oz. niso odstranjeni, ne smemo pričeti s ponovnim zdravljenjem. Odmerke prilagajamo, kot je to potrebno (glejte poglavje 4.2) glede na neželeni dogodek, ki je povzročil dehidracijo.

Sindrom roka-noga

Sindrom roka-noga je znan tudi kot kožna reakcija na roki in nogi, palmarno-plantarna eritrodisezija ali s kemoterapijo povzročena rdečina okončin. Sindrom 1. stopnje se kaže kot otrplost, disestezija ali parestezija, mravljinčenje, neboleče otekanje ali rdečina rok in nog ali obojih okončin oziroma kot neugodje, ki ne vpliva na bolnikove normalne dejavnosti.

Za sindrom 2. stopnje so značilni boleča rdečina in otekanje rok ali nog ali obojih okončin oziroma neugodje, ki že vpliva na bolnikove vsakodnevne dejavnosti.

Za 3. stopnjo so značilni vlažno luščenje kože, nastajanje razjed in mehurjev na koži in huda bolečina v rokah ali nogah ali obojih okončinah ali pa hudo neugodje, ki bolniku onemogoča opravljanje njegovih vsakodневnih dejavnosti. Vztrajen ali hud sindrom roka-noga (2. stopnje ali višje) lahko sčasoma privede do izgube prstnih odtisov, kar lahko vpliva na identifikacijo bolnika. Če se pojavi sindrom 2. ali 3. stopnje, je treba jemanje kapecitabina prekiniti, dokler simptomi ne ponehajo oziroma se ne zmanjšajo na 1. stopnjo. Po pojavu 3. stopnje moramo nadaljnje odmerke kapecitabina zmanjšati. Kadar kapecitabin in cisplatin uporabljamo v kombinaciji, ni priporočljiva uporaba vitamina B6 (piridoksina) za simptomatično ali sekundarno profilaktično zdravljenje sindroma roka-noga. Objavljena poročila navajajo, da piridoksin lahko zmanjša učinkovitost cisplatina.

Obstajajo dokazi, da je dekspantenol učinkovit pri preprečevanju sindroma roka-noga pri bolnikih, zdravljenih s kapecitabinom.

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost, povezana z zdravljenjem s fluoropirimidinom, vključuje miokardni infarkt, angino pektoris, motnje ritma, kardiogeni šok, nenadno smrt in elektrokardiografske spremembe (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanja intervala QT). Ti neželeni učinki so pogostejši pri bolnikih, ki so že imeli koronarno srčno bolezen. Pri bolnikih, ki so jemali kapecitabin, so se pojavile srčne aritmije (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsade de pointes* in bradikardijo), angina pektoris, miokardni infarkt, srčno popuščanje in kardiomiopatija. Bolnike, ki imajo v anamnezi pomembno srčno bolezen, aritmije in angino pektoris, je treba obravnavati posebno pozorno (glejte poglavje 4.8).

Hipokalcemija ali hiperkalcemija

Med zdravljenjem s kapecitabinom so opazili hipokalcemijo ali hiperkalcemijo. Pri bolnikih, ki imajo hipokalcemijo ali hiperkalcemijo pred začetkom zdravljenja, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Bolezni centralnega ali perifernega živčnega sistema

Pri bolnikih, ki imajo bolezen centralnega ali perifernega živčevja, npr. metastaze v možganih ali nevropatijo, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Sladkorna bolezen ali elektrolitske motnje

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali elektrolitskimi motnjami je potrebna previdnost, ker se njihovo stanje med zdravljenjem s kapecitabinom lahko poslabša.

Antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi derivati

V raziskavi interakcij so pri jemanju enkratnega odmerka varfarina ugotovili pomembno povečanje povprečne AUC S-varfarina (+57 %). Rezultati kažejo na interakcijo, ki je verjetno posledica zaviranja izoencimskega sistema citokroma P450 2C9 s kapecitabinom. Bolnikom, ki sočasno prejemajo kapecitabin in peroralni kumarinski antikoagulant, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (INR ali protrombinski čas) ter ustrezno prilagajati odmerek antikoagulant (glejte poglavje 4.5).

Brivudin

Brivudina ne smemo dajati sočasno s kapecitabinom. V povezavi s tem medsebojnim delovanjem so poročali o smrtnih primerih. Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.5). V primeru nenamernega dajanja brivudina bolnikom, ki se zdravijo s kapecitabinom, je treba uvesti učinkovite ukrepe za zmanjšanje toksičnosti kapecitabina. Priporoča se takojšen sprejem v bolnišnico. Uvesti je treba vse ukrepe za preprečevanje sistemskih okužb in dehidracije.

Jetrna okvara

Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro ni. Zato moramo uporabo kapecitabina pri bolnikih z blago do zmerno motnjo delovanja jeter, ne glede na to, ali imajo zasevek v jetrih ali ne, pazljivo spremljati. Jemanje kapecitabina moramo prekiniti, če se pojavi zvišanje ravni bilirubina nad 3,0-kratno zgornjo referenčno vrednost ali če se poveča aktivnost jetrnih aminotransferaz (ALT, AST) nad 2,5-kratno zgornjo referenčno vrednost. Samostojno zdravljenje s kapecitabinom lahko nadaljujemo, ko se vrednosti bilirubina znižajo pod 3,0-kratno zgornjo referenčno vrednost oziroma ko je aktivnost jetrnih aminotransferaz zmanjšana na manj kot 2,5-kratno zgornjo referenčno vrednost.

Ledvična okvara

Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 do 50 ml/min) je v primerjavi s preostalo populacijo povečana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Aktivnost DPD omejuje hitrost katabolizma 5-fluorouracila (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s pomanjkanjem DPD je zato povečano tveganje za toksičnost, povezano s fluoropirimidini, ki vključuje na primer stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevtoksičnost.

Toksičnost, povezana s pomanjkanjem DPD, se običajno pojavi v prvem ciklu zdravljenja ali po povečanju odmerka.

Popolno pomanjkanje DPD

Popolno pomanjkanje DPD je redko (0,01–0,5 % belcev). Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD obstaja veliko tveganje za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost; teh bolnikov se ne sme zdraviti z zdravilom Kapecitabin Teva (glejte poglavje 4.3).

Delno pomanjkanje DPD

Ocenjeno je, da ima delno pomanjkanje DPD 3–9 % populacije belcev. Pri bolnikih z delnim pomanjkanjem DPD obstaja povečano tveganje za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje te toksičnosti je treba razmisliti o zmanjšanem začetnem odmerku. Pomanjkanje DPD je treba obravnavati kot parameter, ki ga je treba upoštevati skupaj z drugimi rutinskimi ukrepi za zmanjšanje odmerka. Začetno zmanjšanje odmerka lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja. Če ni resne toksičnosti, se lahko ob skrbnem spremljanju bolnika nadaljnje odmerke poveča.

Testiranje na pomanjkanje DPD

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kapecitabin Teva je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje, kljub negotovosti glede optimalnih metodologij testiranja pred zdravljenjem. Upoštevati je treba ustrezne klinične smernice.

Genotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

S testiranjem pred zdravljenjem za redke mutacije gena DPYD lahko prepoznamo bolnike s pomanjkanjem DPD.

Štiri različice DPYD, in sicer c.1905+1G>A [znana tudi kot DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3, lahko povzročijo popolno odsotnost ali zmanjšanje encimske aktivnosti DPD. Tudi druge redke različice so lahko povezane s povečanim tveganjem za hudo ali življenje ogrožajočo toksičnost.

Znano je, da nekatere homozigotne in sestavljene heterozigotne mutacije v lokusu gena DPYD (npr. kombinacije zgornjih štirih različic z vsaj enim alelom c.1905+1G>A ali c.1679T>G) povzročijo popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD.

Bolniki z določenimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) imajo med zdravljenjem s fluoropirimidini povečano tveganje za hudo toksičnost.

Pogostnost heterozigotnega genotipa c.1905+1G>A v genu DPYD pri belcih znaša okoli 1 %, pogostnost različice c.2846A>T je 1,1 %, različice c.1236G>A/HapB3 2,6–6,3 % in različice c.1679T>G 0,07–0,1 %.

Podatkov o pogostnosti teh štirih različic DPYD v drugih populacijah razen belcev je malo. Trenutno za te štiri različice DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) velja, da so v populacijah afriškega (afroameriškega) in azijskega porekla praktično odsotne.

Fenotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

Za fenotipsko karakterizacijo pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih koncentracij endogenega substrata DPD, uracila (U), v plazmi.

Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno ali delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi ≥ 16 ng/ml in < 150 ng/ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidinov. Koncentracijo uracila v krvi ≥ 150 ng/ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s tveganjem za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidinov.

Oftalmološki neželeni učinki

Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi oftalmoloških neželenih učinkov, kot sta keratitis in okvare roženice, še posebej, če so v preteklosti že imeli boleznijo oči. Z njihovim zdravljenjem je treba pričeti, kot je klinično ustrezno.

Hude kožne reakcije

Zdravilo Kapecitabin Teva lahko izzove hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Zdravilo Kapecitabin Teva je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavi huda kožna reakcija.

Tablet zdravila Kapecitabin Teva se ne sme drobiti ali rezati. V primeru, da je zdrobljenim ali razrezanim tabletam zdravila Kapecitabin Teva izpostavljen bolnik ali skrbnik, se pri njem lahko pojavijo neželeni učinki zdravila (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

Laktoza

Zdravilo Kapecitabin Teva vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:

Brivudin

Opisali so klinično pomembno medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-fluorouracilom in tegafurjem), ki je rezultat brivudinovega zaviranja dihidropirimidin dehidrogenaze. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno. Brivudina zato ne smemo dajati sočasno s kapecitabinom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina.

Substrati citokroma P-450 2C9

Razen z varfarinom, formalnih študij medsebojnega delovanja med kapecitabinom in drugimi substrati CYP2C9 niso izvedli. Previdnost je potrebna, kadar kapecitabin dajemo skupaj s substrati 2C9 (npr. fenitoinom). Glejte tudi spodnji odstavek o medsebojnem delovanju s kumarinskimi antikoagulantami in poglavje 4.4.

Kumarinski antikoagulant

Pri bolnikih, ki so kapecitabin jemali sočasno s kumarinskimi antikoagulantami, kot sta varfarin in fenprokomon, so se pojavili spremenjeni testi koagulacije ali krvavitve ali oboje. Ti učinki so se pojavili v nekaj dneh do celo nekaj mesecev po začetku zdravljenja s kapecitabinom, v nekaterih

primerih celo čez en mesec po prenehanju zdravljenja s kapecitabinom. V klinični raziskavi farmakokinetičnih interakcij je po odmerku 20 mg varfarina zdravljenje s kapecitabinom povečalo AUC S-varfarina za 57 %, vrednost INR pa je narasla za 91 %. Ker na presnovo R-varfarina ni bilo vpliva, ti rezultati nakazujejo, da kapecitabin zavira izoencim 2C9, ne vpliva pa na izoencima 1A2 in 3A4. Bolnike, ki jemljejo antikoagulate kumarinskega tipa sočasno s kapecitabinom, moramo pazljivo spremljati in meriti njihove koagulacijske parametre (protrombinski čas ali INR) ter odmerek antikoagulantov ustrezno prilagajati.

Fenitoin

Med sočasnim jemanjem kapecitabina in fenitoina so v posameznih primerih opazili povečanje koncentracij fenitoina v plazmi, ki so povzročile simptome zastrupitve s fenitoinom. Pri bolnikih, ki jemljejo fenitoin sočasno s kapecitabinom, je treba redno nadzirati povečane koncentracije fenitoina v plazmi.

Folinska kislina/folna kislina

Kombinacijska študija kapecitabina in folinske kisline je pokazala, da ta nima velikega vpliva na farmakokinetične lastnosti kapecitabina in njegovih presnovkov, pač pa vpliva na njegove farmakodinamične lastnosti. Zaradi folinske kisline se lahko poveča toksičnost kapecitabina: največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega med intermitentnim dajanjem je 3.000 mg/m² na dan, skupaj s folinsko kislino 30 mg peroralno dvakrat na dan pa 2.000 mg/m². Povečana toksičnost je lahko pomembna, ko shemo 5-FU/LV zamenjamo s kapecitabinom. To je lahko pomembno tudi pri jemanju dodatkov s folno kislino pri pomanjkanju folatov zaradi podobnosti med folinsko in folno kislino.

Antacid

Proučevali so vpliv antacida, ki vsebuje aluminijev hidroksid in magnezijev hidroksid, na farmakokinetiko kapecitabina. V plazmi so opazili majhno povečanje koncentracij kapecitabina in enega presnovka (5'-DFCR); na preostale tri glavne presnovke (5'-DFUR, 5-FU in FBAL) pa ni vplival.

Alopurinol

Medsebojna delovanja so opazili med 5-FU in alupurinolom. Učinkovitost 5-FU se lahko zmanjša. Sočasnemu jemanju alopurinola in kapecitabina se je treba izogibati.

Interferon alfa

Pri sočasnem jemanju kapecitabina z interferonom alfa (3 mio i. e./m² na dan) je bil največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2.000 mg/m² na dan, pri jemanju samega kapecitabina pa 3.000 mg/m² na dan.

Radioterapija

Največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega pri intermitentnem dajanju je 3.000 mg/m² na dan, v kombinaciji z radioterapijo za rak danke pa je največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2.000 mg/m² na dan z uporabo neprekinjene sheme ali dnevnim dajanjem od ponedeljka do petka med 6-tedensko radioterapijo.

Oksaliplatin

Klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti kapecitabinu ali njegovim presnovkom, prosti platini ali celokupni platini, ni bilo, ko so kapecitabin dajali v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom.

Bevacizumab

Klinično pomembnega vpliva bevacizumaba na farmakokinetične parametre kapecitabina ali njegovih presnovkov v prisotnosti oksaliplatina ni bilo.

Interakcije s hrano

V vseh kliničnih preskušanjih so bolniki jemali kapecitabin v 30 minutah po obroku. Trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila priporočajo jemanje kapecitabina s hrano, ki zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati naj ne zanosijo, medtem ko se zdravijo s kapecitabinom. Če bolnica med zdravljenjem s kapecitabinom zanosi, ji je treba razložiti možno tveganje za plod. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku kapecitabina je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Na podlagi ugotovitev o genetski toksičnosti morajo bolniki, ki imajo partnerko v rodni dobi, med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku kapecitabina uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Študij o jemanju kapecitabina pri nosečnicah niso opravili, vendar se predvideva, da lahko kapecitabin povzroči okvare ploda, če bi ga ženske jemale med nosečnostjo. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je jemanje kapecitabina povzročilo teratogenost in odmrtnost zarodka. Te ugotovitve so posledica učinkov derivatov fluoropirimidina. Kapecitabina med nosečnostjo ni dovoljeno jemati.

Dojenje

Ni znano, ali se kapecitabin izloča v materino mleko. Študije o vplivu kapecitabina na nastajanje mleka ali prisotnosti kapecitabina v materinem mleku pri ljudeh niso bile izvedene. Pri miših v laktaciji so v mleku našli precej kapecitabina in njegovih presnovkov. Ker možnost za škodo dojenemu otroku ni znana, je treba med zdravljenjem s kapecitabinom in še 2 tedna po zadnjem odmerku dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu kapecitabina na plodnost ni. V ključnih študijah s kapecitabinom so sodelovale ženske v rodni dobi in moški, če so se strinjali, da bodo uporabljali sprejemljivo metodo kontracepcije, da bi preprečili nosečnost v času študije in primernem obdobju po njej.

V študijah na živalih so ugotovili vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kapecitabin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kapecitabin lahko povzroči omotico, utrujenost in slabost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celokupni varnostni profil kapecitabina temelji na podatkih, zbranih od več kot 3.000 bolnikov pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pri zdravljenju s kapecitabinom v kombinaciji z različnimi kemoterapijami pri več indikacijah. Varnostni profil samostojnega zdravljenja s kapecitabinom je podoben pri populaciji z metastatskim rakom dojke, metastatskim kolorektalnim rakom in pri bolnikih na adjuvantnem zdravljenju raka kolona. Za podrobnosti o glavnih študijah, vključno z njihovimi načrti in glavnimi izsledki o učinkovitosti, glejte poglavje 5.1.

Najpogostejši in/ali klinično pomembni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili boleznine prebavil (zlasti driska, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, stomatitis), sindrom roka-noga (palmarno-plantarna eritrodisezija), utrujenost, astenija, anoreksija, kardiotoksičnost, poslabšanje ledvične disfunkcije pri bolnikih z že obstoječo motnjo ledvičnega delovanja in tromboza/embolizem.

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednicah

Neželeni učinki, ki so po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali nejasno povezani z jemanjem kapecitabina, so navedeni v preglednici 4 za samostojno zdravljenje s kapecitabinom in v preglednici 5 za dajanje kapecitabina v kombinaciji z različnimi kemoterapijami pri več indikacijah. Neželeni učinki so razvrščeni po njihovi pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom

Preglednica 4 našteva neželene učinke, povezane s samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom, ki so jih zbrali z analizo podatkov o varnosti v treh glavnih kliničnih študijah pri več kot 1.900 bolnikih (študije M66001, SO14695 in SO14796). Neželene učinke so v skupine razvrstili glede na njihovo pogostnost, pri tem so upoštevali celokupno incidenco iz analize podatkov o varnosti.

Preglednica 4 Povzetek z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih v monoterapiji s kapecitabinom.

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Resni in/ali življenjsko ogrožujoči (stopnja 3-4) ali medicinsko pomembni</i>	Redki/zelo redki <i>(izkušnje po prihodu zdravila na trg)</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	okužba z virusom herpesa, nazofaringitis, okužba spodnjih dihal	sepsa, okužba sečil, celulitis, tonzilitis, faringitis, oralna kandidoza, gripa, gastroenteritis, glivična okužba, okužba, zobni absces	-
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</i>	-	-	lipom	-
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	-	nevtropenija, anemija	febrilna nevtropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, levkopenija, hemolitična anemija, zvišano internacionalno normalizirano razmerje/podaljšan protrombinski čas	-
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	-	preobčutljivost	angioedem (redki)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija	dehidracija, zmanjšanje telesne mase	sladkorna bolezen, hipokaliemija, motnje apetita, podhranjenost, hipertrigliceridemija	-
<i>Psihiatrične</i>	-	nespečnost,	stanje zmedenosti,	-

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Resni in/ali življenjsko ogrožujoči (stopnja 3-4) ali medicinsko pomembni</i>	Redki/zelo redki <i>(izkušnje po prihodu zdravila na trg)</i>
<i>motnje</i>		depresija	panični napad, depresivno razpoloženje, zmanjšan libido	
<i>Bolezni živčevja</i>	-	glavobol, letargija, omotica, parestezija, motnje okusa	afazija, motnje spomina, ataksija, sinkopa, motnje ravnotežja, motnje zaznavanja, periferna nevropatija	toksična levkoencefalopatija (zelo redki)
<i>Očesne bolezni</i>	-	povečano solzenje, konjunktivitis, vnetje oči	zmanjšana ostrina vida, diplopija	stenoza solznega voda (redki), bolezni roženice (redki), keratitis (redki), keratitis punctata (redki)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	-	-	vrtočlavica, bolečina v ušesih	-
<i>Srčne bolezni</i>	-	-	nestabilna angina pectoris, angina pectoris, miokardna ishemija/infarkt, atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitanje	ventrikularna fibrilacija (redki), podaljšanje intervala QT (redki), torsade de pointes (redki), bradikardija (redki), vazospazem (redki)
<i>Žilne bolezni</i>	-	tromboflebitis	globoka venska tromboza, hipertenzija, petehija, hipotenzija, vročinski oblivi, mrzle okončine	-
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	-	dispneja, epistaksa, kašelj, rinoreja	pljučna embolija, pnevmotoraks, hemoptiza, astma, dispneja ob naporu	-
<i>Bolezni prebavil</i>	driska, bruhanje, slabost, stomatitis, bolečina v trebuhu	krvavitev iz prebavil, zaprtje, bolečina v zgornjem delu trebuha, dispepsija, flatulenca, suha	črevesna obstrukcija, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bolečina v spodnjem delu trebuha, ezofagitis,	-

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Resni in/ali življenjsko ogrožujoči (stopnja 3-4) ali medicinsko pomembni</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
		usta	nelagodje v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, kolitis, kri v blatu	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	-	hiperbilirubinemija, nenormalni testi jetrne funkcije	zlatenica	odpoved jeter (redki), holestatični hepatitis (redki)
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	palmarno-plantarna eritrodisestezija**	kožni izpuščaj, alopecija, eritem, suha koža, pruritus, hiperpigmentacija kože, makulozni izpuščaj, luščenje kože, dermatitis, motnje pigmentacije, spremembe na nohtih	žulj, razjede na koži, kožni izpuščaj, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, palmarni eritem, oteklost obraza, purpura, kožna reakcija po obsevanju	eritematozni lupus s spremembami na koži (redki), hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (zelo redki) (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	-	bolečina v udih, bolečina v hrbtu, artralgiya	zatekanje sklepov, bolečina v kosteh, obrazna bolečina, mišično-skeletna togost, mišična šibkost	-
<i>Bolezni sečil</i>	-	-	hidronefroza, urinarna inkontinenca, hematurija, nikturija, zvišan kreatinin v krvi	-
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	-	-	vaginalna krvavitev	-
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost, astenija	pireksija, periferni edem, bolehnost, bolečina v prsnem košu	edem, mrazenje, bolezen, podobna gripi, rigor, zvišana telesna temperatura	-

** Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg lahko vztrajen ali hud sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije sčasoma privede do izgube prstnih odtisov (glejte poglavje 4.4).

Kapecitabin v kombinaciji z drugimi zdravili

Preglednica 5 našteva neželene učinke, povezane z uporabo kapecitabina v kombinaciji z različnimi kemoterapijami pri več indikacijah, ki temeljijo na podatkih o varnosti, zbranih pri več kot 3.000 bolnikih. Neželene učinke so v skupine (zelo pogosto ali pogosto) razvrstili glede na največjo incidenco, ki so jo opazili v katerem izmed glavnih kliničnih preskušanj. Dodani so samo, če so jih opazili **poleg** neželenih učinkov, opaženih pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom, ali pa so jih opazili pogosteje (**spadajo v višjo skupino po pogostnosti**) kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom (glejte preglednico 4). Občasni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju s

kapecitabinom v kombinaciji z drugimi zdravili, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pri samostojnem zdravljenju z zdravilom iz kombinacije (v literaturi in/ali povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Nekatere neželene učinke pogosto opazijo pri zdravljenju z zdravilom iz kombinacije (npr. periferno senzorično nevropatijo pri docetakselu ali oksaliplatinu, hipertenzijo pri bevacizumabu); vseeno pa njihovega poslabšanja pri zdravljenju s kapecitabinom ne moremo izključiti.

Preglednica 5 Povzetek neželenih učinkov, povezanih z uporabo kapecitabina v kombinaciji z drugimi zdravili, o katerih so poročali **poleg** neželenih učinkov, opaženih pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pa so jih opazili pogosteje (**spadajo v višjo skupino po pogostnosti**) kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	herpes zoster, okužba sečil, oralna kandidoza, okužba zgornjih dihal, rinitis, gripa, ⁺ okužba, oralni herpes	-
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	⁺ nevtropenija, ⁺ levkopenija, ⁺ anemija, ⁺ zvišana telesna temperatura z nevtropenijo, trombocitopenija	depresija kostnega mozga, ⁺ febrilna nevtropenija	-
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	preobčutljivost	-
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšan apetit	hipokaliemija, hiponatriemija, hipomagneziemija, hipokalcemija, hiperglikemija	-
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	motnje spanja, tesnoba	-
<i>Bolezni živčevja</i>	parestezija, disestezija, periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, disgevizija, glavobol	nevtrotoksičnost, tremor, nevralgija, preobčutljivostne reakcije, hipestezija	-
<i>Očesne bolezni</i>	povečano solzenje	motnje vida, suho oko, bolečina v očeh, poslabšan vid, zamegljen vid	-
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	-	tinitus, hipakuza	-
<i>Srčne bolezni</i>	-	atrijska fibrilacija, srčna ishemija/infarkt	-
<i>Žilne bolezni</i>	edem v spodnjih okončinah, hipertenzija, ⁺ embolizem in tromboza	napadi rdečice, hipotenzija, hipertenzivna kriza, vročinski oblivi, flebitis	-

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	boleče žrelo, disestezija v žrelu	kolcanje, bolečina v žrelu/grlu, hripavost	-
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, dispepsija	krvavitev iz zgornjih prebavil, razjede v ustih, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečina v ustih, disfagija, rektalna krvavitev, bolečina v spodnjem abdomnu, oralna disestezija, oralna parestezija, oralna hipestezija, nelagodje v trebuhu	-
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	-	nenormalno delovanje jeter	-
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	alopecija, spremembe na nohtih	hiperhidroza, eritematozni izpuščaj, urtikarija, nočno znojenje	-
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija, artralgija, bolečina v ekstremitetah	bolečina v čeljusti, mišični spazmi, trizmus, mišična šibkost	-
<i>Bolezni sečil</i>	-	hematurija, proteinurija, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, disurija	akutna ledvična odpoved, ki nastopi zaradi dehidracije (redki)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pireksija, šibkost, ⁺ letargija, temperaturna intoleranca	vnetje sluznic, bolečina v okončinah, bolečina, mrazenje, bolečina v prsnem košu, bolezen podobna gripi, ⁺ zvišana telesna temperatura, z infuzijo povezana reakcija, reakcija na mestu injiciranja, bolečina na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja	-
<i>Poškodbe in zastrupitve ter zapleti pri posegih</i>	-	kontuzija	-

⁺Pri vsakem terminu so pri določitvi pogostnosti upoštevali neželene učinke vseh stopenj. Za termine, označene s "+", so pri določitvi pogostnosti upoštevali le neželene učinke stopnje 3 ali 4. Neželeni učinki so dodani glede na največjo pogostnost, ki so jo opazili v katerem koli glavnem preskušanju s kombinacijo zdravil.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom roka-noga (glejte poglavje 4.4)

Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1.250 mg/m² dvakrat na dan od 1. do 14. dneva vsake 3 tedne, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka-noga v preskušanjih, pri katerih so bolniki prejeli le kapecitabin (študije adjuvantnega zdravljenja pri raku kolona, zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka in raka dojke), 53- do 60-%, pogostnost v skupini z metastatskim rakom dojke, ki je prejela kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, pa je bila 63-%. Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1.000 mg/m² dvakrat na dan 1. do 14. dan vsake 3 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka-noga 22- do 30-%.

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojke) je pokazala, da se je sindrom roka-noga (vseh stopenj) pojavil pri 2.066 bolnikih (43 %). Mediana časa do pojava tega sindroma je bila 239 dni po začetku zdravljenja s kapecitabinom [95-% interval zaupanja; 201, 288]. Z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga so bile statistično značilno povezane naslednje sopsremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), manjši kumulativni odmerek kapecitabina (0,1*kg), večji odmerek v prvih šestih tednih, daljše zdravljenje (tedni), višja starost (v korakih po 10 let), ženski spol, dobro stanje zmogljivosti po ECOG ob vključitvi (0 v primerjavi z ≥ 1).

Driska (glejte poglavje 4.4)

Kapecitabin lahko povzroči drisko. Opazili so jo pri do 50 % bolnikov.

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, je pokazala, da so bile z večjim tveganjem za razvoj driske statistično značilno povezane naslednje sopsremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), daljše zdravljenje (tedni), višja starost (v korakih po 10 let) in ženski spol. Sopsremenljivki: večji kumulativni odmerek kapecitabina (0,1*kg) in večji odmerek v prvih šestih tednih, pa sta bili statistično značilno povezani z manjšim tveganjem za razvoj driske.

Kardiotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

Poleg neželenih učinkov, opisanih v preglednicah 4 in 5, so bili s samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom povezani naslednji neželeni učinki, katerih incidenca je bila manjša od 0,1 %: kardiomiopatija, srčno popuščanje, nenadna smrt in ventrikularne ekstrasistole. Ti temeljijo na skupni analizi kliničnih podatkov o varnosti, zbranih iz sedmih kliničnih preskušanj, ki so vključevala 949 bolnikov (klinična preskušanja metastatskega kolorektalnega raka in metastatskega raka dojke, 2 faze III in 5 faze II).

Encefalopatija

Poleg neželenih učinkov, opisanih v preglednicah 4 in 5, in na podlagi zgoraj omenjene skupne analize iz kliničnih podatkov o varnosti iz sedmih kliničnih preskušanj, je bila tudi encefalopatija povezana s samostojno uporabo kapecitabina, in sicer z incidenco, manjšo kot 0,1 %.

Izpostavljenost zdrobljenim ali razrezanim tabletam kapecitabina

V primeru izpostavljenosti zdrobljenim ali razrezanim tabletam kapecitabina so poročali o naslednjih neželenih učinkih: draženje oči, otekanje oči, kožni izpuščaji, glavobol, parestezija, driska, slabost, draženje želodca in bruhanje.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Analiza varnostnih podatkov pri bolnikih, starih 60 let ali več, ki so bili zdravljeni le s kapecitabinom, in tistih, ki so prejeli kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, je pokazala, da je pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 ter z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov večja kot pri bolnikih, mlajših od 60 let. Bolniki, stari 60 let ali več, zdravljeni s kapecitabinom in docetakselom, so v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 60 let, zaradi neželenih učinkov v večjem številu zgodaj prekinili zdravljenje.

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, je pokazala, da je bila višja starost (v korakih po 10 let) statistično značilno povezana z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga in driske ter manjšim tveganjem za razvoj nevtropenije, če povzamemo vse študije.

Spol

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, je pokazala, da je bil ženski spol statistično značilno povezan z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga in driske ter manjšim tveganjem za razvoj nevtropenije, če povzamemo vse študije.

Bolniki z ledvično okvaro (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2)

Analiza varnostnih podatkov pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so jih zdravili samo s kapecitabinom (zaradi kolorektalnega raka) je pokazala, da je incidenca z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 pri teh bolnikih večja, kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ((36 % pri bolnikih brez ledvične okvare, n = 268, v primerjavi z 41 % pri bolnikih z blago ledvično okvaro, n = 257, in 54 % pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, n = 59) (glejte poglavje 5.2). Bolnikom z zmerno ledvično okvaro je bilo pogosteje treba zmanjšati odmerek (44 %) kot bolnikom brez ledvične okvare (33 %) in bolnikom z blago ledvično okvaro (32 %). Poleg tega so ti zgodaj prekinili zdravljenje v večjem številu (21 % med prvima dvema cikloma) v primerjavi z bolniki brez ledvične okvare (5 %) in bolniki z blago ledvično okvaro (8 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki akutnega prevelikega odmerjanja so slabost, bruhanje, driska, mukozitis, vzdraženje prebavil in krvavitve ter depresija kostnega mozga. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora vključevati standardne terapevtske in podporne medicinske postopke, ki so namenjeni zdravljenju trenutnih kliničnih simptomov in preprečevanju nadaljnjih zapletov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC06.

Kapecitabin je necitotoksičen fluoropirimidinski karbamat v obliki prekursorja citotoksične učinkovine 5-fluorouracila (5-FU). Kapecitabin se aktivira prek več encimov (glejte poglavje 5.2). Encim timidin fosforilaza, ki v zadnjem postopku pretvori kapecitabin v 5-FU, se nahaja v tumorskih tkivih, v manjših količinah ga najdemo tudi v normalnih tkivih. V ksenografskih modelih raka pri

ljudeh je imel kapecitabin v kombinaciji z docetakselom sinergistični učinek, kar je lahko povezano z uravnavanjem timidin fosforilaze zaradi docetaksela.

Obstajajo dokazi, da presnova 5-FU v anabolični poti zavira reakcijo metiliranja deoksiuridinske kisline v timidinsko kislino, s čimer ovira sintezo deoksiribonukleinske kisline (DNA). Vgraditev 5-FU zavira tudi sintezo RNA in proteinov. Ker sta RNA in DNA bistveni za rast in delitev celice, povzroči 5-FU pomanjkanje timidina, kar izzove neuravnoteženo rast in smrt celice. Učinki pomanjkanja DNA in RNA so najopaznejši v celicah, ki se hitreje delijo in hitreje presnavljajo 5-FU.

Rak kolona in kolorektalni rak

Samostojno adjuvantno zdravljenje s kapecitabinom pri raku kolona

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina za adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona (študija XACT, M66001). V tem preskušanju so randomizirali 1.987 bolnikov v zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor, dobili so 3-tedenske cikle v 24 tednih) ali s 5-FU in levkovorinom (shema Mayo: 20 mg/m² levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m² 5-FU v obliki intravenskega bolusa vsakih 28 dni – na prvi do peti dan 24 tednov). Glede na preživetje brez bolezni v populaciji po protokolu je bil kapecitabin vsaj ekvivalenten intravenskemu 5-FU/LV (razmerje ogroženosti 0,92; 95-% interval zaupanja 0,80–1,06). V celotni randomizirani populaciji so analize zdravljenja s kapecitabinom v primerjavi s 5-FU/LV v preživetju brez bolezni pokazale razmerje ogroženosti 0,88 (95-% interval zaupanja 0,77–1,01; p = 0,068), v celokupnem preživetju pa 0,86 (95-% interval zaupanja 0,74–1,01; p = 0,060). Mediana spremljanja v času analize je bila 6,9 leta. V vnaprej načrtovani multivariantni Coxovi analizi so dokazali superiornost kapecitabina v primerjavi s 5-FU/LV v obliki bolusa. V načrtu statistične analize so bili za vključitev v model vnaprej določeni naslednji dejavniki: starost, čas od operacije do randomizacije, spol, izhodiščna vrednost karcinoembrionalnega antigena (CEA), izhodiščno stanje bezgavk, država. V celotni randomizirani populaciji je bil kapecitabin superioren v primerjavi s 5-FU/LV v preživetju brez bolezni (razmerje ogroženosti 0,849; 95-% interval zaupanja 0,739–0,976; p = 0,0212), kot tudi v celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 0,828; 95-% interval zaupanja 0,705–0,971; p = 0,0203).

Kombinirano adjuvantno zdravljenje pri raku kolona

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom (shema XELOX) za adjuvantno zdravljenje raka kolona (preskušanje NO16968). V tem preskušanju so 944 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor; te 3-tedenske cikle so ponavljali 24 tednov) v kombinaciji z oksaliplatinom (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne); 942 bolnikov so randomizirali v zdravljenje s 5-FU in levkovorinom v obliki bolusa. V primarni analizi preživetja brez bolezni v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intent-to-treat), je bila shema XELOX signifikantno superiorna v primerjavi s 5-FU/LV (razmerje ogroženosti 0,80; 95-% interval zaupanja 0,69–0,93; p = 0,0045). Delež triletnega preživetja brez bolezni je bil 71 % za shemo XELOX v primerjavi s 67 % za 5-FU/LV. Analiza preživetja brez ponovitve bolezni (sekundarni cilj preskušanja) te rezultate podpira; razmerje ogroženosti je bilo 0,78 za shemo XELOX v primerjavi s 5-FU/LV (95-% interval zaupanja 0,67–0,92; p = 0,0024). Shema XELOX je pokazala trend k večjemu celokupnemu preživetju z razmerjem ogroženosti 0,87 (95-% interval zaupanja 0,72–1,05; p = 0,1486), kar pomeni 13 % zmanjšanje tveganja za smrt. Delež celokupnega petletnega preživetja je bil 78 % za shemo XELOX v primerjavi s 74 % za 5-FU/LV. Podatki o učinkovitosti temeljijo na mediani časa opazovanja 59 mesecev za celokupno preživetje ter 57 mesecev za preživetje brez bolezni. Delež prekinitvev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT), v skupini s shemo kombiniranega zdravljenja XELOX višji (21 %) v primerjavi s skupino z monoterapijo s 5-FU/LV (9 %).

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom pri metastatskem kolorektalnem raku

Podatki dveh enako zasnovanih multicentričnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze III (SO14695, SO14796) podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja metastatskega

kolorektalnega raka. V teh študijah so 603 randomizirane bolnike zdravili s kapecitabinom v tritedenskem ciklu jemanja 1.250 mg/m²/dvakrat na dan 14 dni, čemur je sledil enotedenski premor, 604 randomizirane bolnike pa s 5-FU in levkovorinom (shema Mayo: 20 mg/m² levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m² 5-FU v obliki intravenskega bolusa vsakih 28 dni – na prvi do peti dan). Celokupen odgovor v randomiziranih skupinah (raziskovalčeva ocena) je bil 25,7 % (kapecitabin) v primerjavi s 16,7 % (shema Mayo); p < 0,0002. Mediana časa do napredovanja bolezni je bila 140 dni (kapecitabin) v primerjavi s 144 dnevi (shema Mayo). Mediana preživetja je bila 392 dni (kapecitabin) v primerjavi s 391 dnevi (shema Mayo). Trenutno še nimamo podatkov o primerjavi samostojnega zdravljenja s kapecitabinom s kombiniranim zdravljenjem v okviru prvega zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje v prvi liniji metastatskega kolorektalnega raka

Podatki iz multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije faze III (NO16966) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom v prvi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. Študija je bila sestavljena iz dveh delov: začetnega dela iz dveh skupin, v katerem so 634 bolnikov randomizirali v dve različni skupini zdravljenja, po shemi XELOX ali shemi FOLFOX-4, in poznejšega dela s faktoriskim načrtom 2x2 v katerem so 1.401 bolnika randomizirali v štiri različne skupine zdravljenja, XELOX in placebo, FOLFOX-4 in placebo, XELOX in bevacizumab ter FOLFOX-4 in bevacizumab. Glejte preglednico 6 za sheme zdravljenja.

Preglednica 6 Sheme zdravljenja v študiji NO16966 (metastatski kolorektalni rak)

	Zdravljenje	Začetni odmerek	Shema zdravljenja
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² intravensko 2 h	oksaliplatin 1. dan, vsake 2 tedna
	levkovorin	200 mg/m ² intravensko 2 h	levkovorin 1. in 2. dan, vsake 2 tedna
	5-fluorouracil	400 mg/m ² intravensko bolus, sledi 600 mg/m ² intravensko 22 h	5-fluorouracil intravensko bolus/infuzija, oboje 1. in 2. dan, vsake 2 tedna
	placebo ali bevacizumab	5 mg/kg intravensko 30-90 min	1. dan, pred FOLFOX-4, vsake 2 tedna
XELOX ali XELOX + bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² intravensko 2 h	oksaliplatin 1. dan, vsake 3 tedne
	kapecitabin	1.000 mg/m ² peroralno dvakrat na dan	kapecitabin peroralno dvakrat na dan 2 tedna (sledi 1-tedenski premor)
	placebo ali bevacizumab	7,5 mg/kg intravensko 30– 90 min	1. dan, pred XELOX, vsake 3 tedne
5-fluorouracil: intravenska injekcija v bolusu neposredno po levkovorinu			

Ne-inferiornost zdravljenja, ki vsebuje XELOX v primerjavi z zdravljenjem, ki vsebuje FOLFOX-4 v celokupni primerjavi, je bila dokazana glede na preživetje brez napredovanja bolezni v primerni populaciji bolnikov in populaciji bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti (glejte preglednico 7). Glede na rezultate za celokupno preživetje je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte preglednico 7). Primerjava zdravljenja po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom in zdravljenja po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom je bila vnaprej določena eksploratorna analiza. V tej primerjavi podskupin je bilo preživetje brez napredovanja

bolezni v skupini, ki se je zdravila po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom, podobno kot v skupini, ki se je zdravila po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom (razmerje ogroženosti 1,01; 97,5-% interval zaupanja 0,84–1,22). Mediana spremljanja v času primarne analize v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bila 1,5 leta; podatki iz analize po dodatnem enoletnem spremljanju so prav tako vključeni v preglednico 7. Analiza preživetja brez napredovanja bolezni ob zdravljenju (on-treatment progression-free survival) ni potrdila rezultata celotne analize preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja: razmerje ogroženosti za zdravljenje po shemi XELOX v primerjavi s FOLFOX-4 je bilo 1,24 (97,5-% interval zaupanja 1,07–1,44). Čeprav je analiza občutljivosti pokazala, da na preživetje brez napredovanja bolezni ob zdravljenju vplivajo razlike med odmerjanji v shemah zdravljenja in čas ocene tumorja, popolne razlage tega rezultata niso našli.

Preglednica 7 Glavni rezultati o učinkovitosti za analizo ne-inferiornosti v študiji NO16966

OSNOVNA ANALIZA			
XELOX/XELOX + P/ XELOX + BEVACIZUMAB (EPP*: N=967; ITT**: N=1.017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BEVACIZUMAB (EPP*: N=937; ITT**: N=1.017)	
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (97,5-% CI)
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Celokupno preživetje			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DODATNO ENOLETNO SPREMLJANJE			
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (97,5-% CI)
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Celokupno preživetje			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP = primerna populacija bolnikov (eligible patient population); **ITT = populacija bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (intent-to-treat population)

V randomizirani, kontrolirani študiji faze III (CAIRO) so proučevali učinek uporabe kapecitabina v začetnem odmerku 1.000 mg/m² 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. V skupino, ki je prejela zaporedno zdravljenje (n = 410) in skupino, ki je prejela kombinacijo zdravil (n = 410), so randomizirali 820 bolnikov. Zaporedno zdravljenje je vključevalo zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) v prvi liniji, z irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) v drugi liniji in s kombinacijo kapecitabina (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) v tretji liniji. Zdravljenje s kombinacijo zdravil je vključevalo zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) v prvi liniji ter kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) v drugi liniji. Vsi cikli zdravljenja so bili dani v intervalih po 3 tedne. V prvi liniji zdravljenja je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, 5,8 meseca (95-% interval zaupanja 5,1–6,2 meseca) za samostojno zdravljenje s kapecitabinom in 7,8 meseca (95-% interval zaupanja 7,0–8,3 meseca; p = 0,0002) za zdravljenje s shemo XELIRI. To pa je bilo povezano s povečano incidenco gastrointestinalnih toksičnosti in nevtropenije med zdravljenjem s shemo XELIRI v prvi liniji (26 % za XELIRI in 11 % za kapecitabin v prvi liniji).

Shemo XELIRI so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom primerjali s 5-FU + irinotekanom (FOLFIRI) v treh randomiziranih študijah. Shema XELIRI je vključevala zdravljenje s kapecitabinom 1.000 mg/m² dvakrat na dan od 1. do 14. dne v tritedenskih ciklih v kombinaciji z irinotekanom

250 mg/m² 1. dan. V največji študiji (BICC-C) so bolnike randomizirali, da so kot odprto zdravljenje prejeli FOLFIRI (n = 144), 5-FU v bolusu (mIFL) (n = 145) ali XELIRI (n = 141). Dodatno so jih randomizirali v dvojno slepo zdravljenje s celekoksibom ali placebom. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 7,6 meseca za FOLFIRI, 5,9 meseca za mIFL (p = 0,004) za primerjavo s FOLFIRI) in 5,8 meseca za XELIRI (p = 0,015). Mediana celokupnega preživetja je bila 23,1 meseca za FOLFIRI, 17,6 meseca za mIFL (p = 0,09) in 18,9 meseca za XELIRI (p = 0,27). Bolniki, zdravljeni s XELIRI, so imeli več gastrointestinalnih toksičnosti v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s FOLFIRI (driska 48 % za XELIRI in 14 % za FOLFIRI).

V študiji EORTC so bolnike randomizirali, da so kot odprto zdravljenje prejeli FOLFIRI (n = 41) ali XELIRI (n = 44) in jih dodatno randomizirali v dvojno slepo zdravljenje s celekoksibom ali placebom. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupnega preživetja (OS) je bila krajša za XELIRI v primerjavi s FOLFIRI (PFS 5,9 v primerjavi z 9,6 meseca in OS 14,8 v primerjavi z 19,9 meseca). Dodatno so pri bolnikih, ki so prejeli shemo XELIRI, pogosteje poročali o driski (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

V študiji, ki jo je objavil Skof s sodelavci, so bolnike randomizirali v FOLFIRI ali XELIRI. Celokupni odgovor je bil 49 % v skupini s XELIRI in 48 % v skupini s FOLFIRI (p = 0,76). Na koncu zdravljenja je bilo 37 % bolnikov v skupini s XELIRI in 26 % bolnikov v skupini s FOLFIRI brez znakov bolezni (p = 0,56). Toksičnost je bila med obema zdravljenjema primerljiva z izjemo nevtropenije, o kateri so pri bolnikih zdravljenih s FOLFIRI poročali pogosteje.

Iz rezultatov zgoraj omenjenih treh študij je Monattgnani s sodelavci pripravil skupno analizo randomiziranih študij, ki so za zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka primerjale shemi FOLFIRI in XELIRI. Signifikantno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni je bilo povezano s FOLFIRI (razmerje ogroženosti 0,76; 95-% interval zaupanja, 0,62–0,95; p < 0,01), kar lahko delno pripišemo slabemu prenašanju sheme XELIRI.

Podatki iz randomizirane klinične študije (Souglakos s sodelavci, 2012), ki je primerjala FOLFIRI + bevacizumab s XELIRI + bevacizumab, niso pokazali signifikantne razlike med zdravljenjema v preživetju brez napredovanja bolezni ali celokupnem preživetju. Bolnike so randomizirali, da so prejeli FOLFIRI in bevacizumab (skupina A, n = 167) ali XELIRI in bevacizumab (skupina B, n = 166). Pri skupini B so v shemi XELIRI uporabili kapecitabin 1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni in irinotekan 250 mg/m² 1. dan. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila za FOLFIRI-bevacizumab 10,0 in za XELIRI-bevacizumab 8,9 meseca; p = 0,64, celokupno preživetje za FOLFIRI-bevacizumab je bilo 25,7 in za XELIRI-bevacizumab 27,5 meseca; p = 0,55, odgovor je bil 45,5 % za FOLFIRI-bevacizumab in 39,8 % za XELIRI-bevacizumab; p = 0,32. Pri bolnikih, zdravljenih s XELIRI + bevacizumabom, so poročali o signifikantno večji incidenci driske, febrilne nevtropenije in kožnih reakcij roka-noga kot pri bolnikih, zdravljenih s FOLFIRI + bevacizumabom. Signifikantno več je bilo tudi odlogov zdravljenja, zmanjšanj odmerka in prekinitvev zdravljenja.

Podatki multicentrične, randomizirane, kontrolirane študije faze II (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m² 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. Randomizirali so 120 bolnikov v spremenjeno shemo XELIRI: kapecitabin (800 mg/m² dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m² v 30-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30 do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne). V zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), oksaliplatinom (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumabom (7,5 mg/kg v 30 do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) pa so randomizirali 127 bolnikov. Odgovori na zdravljenje so po povprečnem trajanju spremljanja študijske populacije 26,2 meseca prikazani spodaj.

Preglednica 8 Glavni rezultati o učinkovitosti za študijo AIO KRK

	shema XELOX + bevacizumab (ITT: n = 127)	spremenjena shema XELIRI + bevacizumab (ITT: n = 120)	razmerje ogroženosti 95-% CI p vrednost
Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih			
ITT	76 %	84 %	-
95-% CI	69 – 84 %	77 – 90 %	
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni			
ITT	10,4 meseca	12,1 meseca	0,93
95-% CI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 p = 0,30
Mediana celokupnega preživetja			
ITT	24,4 meseca	25,5 meseca	0,90
95-% CI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 p = 0,45

Kombinirano zdravljenje v drugi liniji metastatskega kolorektalnega raka

Podatki iz multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije faze III (NO16967) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom v drugi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. V tem preskušanju je bilo 627 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so prej prejeli zdravljenje z irinotekanom v kombinaciji s fluoropirimidini v prvi liniji zdravljenja, randomiziranih v zdravljenje po shemi XELOX ali FOLFOX-4. Odmerjanje zdravljenja po shemah XELOX in FOLFOX-4 (brez dodatka placeba ali bevacizumaba) je opisano v preglednici 6. Zdravljenje po shemi XELOX je bilo ne-inferiorno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 glede na preživetje brez napredovanja bolezni v populaciji po protokolu in populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (glejte preglednico 9). Glede na rezultate za celokupno preživetje je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte preglednico 9). Mediana spremljanja v času primarne analize v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bila 2,1 leta; podatki iz analize po dodatnih 6 mesecih spremljanja so prav tako vključeni v preglednico 9.

Preglednica 9 Glavni rezultati o učinkovitosti za analizo ne-inferiornosti v študiji NO16967

OSNOVNA ANALIZA			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314)	
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)	Razmerje ogroženosti (95-% CI)	
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Celokupno preživetje			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
DODATNO ŠESTMESEČNO SPREMLJANJE			
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)	Razmerje ogroženosti (95-% CI)	
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parameter: Celokupno preživetje			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP = populacija po protokolu (per-protocol population); **ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intent-to-treat population)

Napredovali rak želodca

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z napredovalim rakom želodca podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (ML17032). V tem preskušanju so 160 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledil je 7-dnevni premor) in cisplatinom (80 mg/m², v 2-urni infuziji vsake 3 tedne). V zdravljenje s 5-FU (800 mg/m² na dan, v kontinuirani infuziji od 1. do 5. dne vsake 3 tedne) in cisplatinom (80 mg/m², v 2-urni infuziji 1. dan, vsake 3 tedne) pa so skupno randomizirali 156 bolnikov. Kapecitabin je bil v kombinaciji s cisplatinom neinferioren kombinaciji 5-FU in cisplatinu glede na preživetje brez napredovanja bolezni v analizi po protokolu (razmerje ogroženosti 0,81; 95-% interval zaupanja 0,63–1,04). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 5,6 meseca (kapecitabin + cisplatin) v primerjavi s 5,0 meseca (5-FU + cisplatin). Razmerje ogroženosti za trajanje preživetja (celokupnega) je bilo podobno razmerju ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 0,85; 95-% interval zaupanja 0,64–1,13). Mediana trajanja preživetja je bila 10,5 meseca (kapecitabin + cisplatin) v primerjavi z 9,3 meseca (5-FU + cisplatin).

Podatki iz randomizirane, multicentrične študije faze III, ki je primerjala kapecitabin s 5-FU in oksaliplatinom s cisplatinom pri bolnikih z napredovalim rakom želodca, podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (REAL-2). V tem preskušanju sta bila 1.002 bolnika randomizirana v eno od naslednjih štirih skupin po 2x2 faktorskem načrtu:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), cisplatin (60 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in 5-FU (200 mg/m² na dan v kontinuirani infuziji skozi centralni venski kateter);
- ECX: epirubicin (50 mg/m² kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), cisplatin (60 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in kapecitabin (625 mg/m² dvakrat na dan neprekinjeno);
- EOF: epirubicin (50 mg/m² kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake tri tedne) in 5-FU (200 mg/m² na dan v kontinuirani infuziji skozi centralni venski kateter);
- EOX: epirubicin (50 mg/m² kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake tri tedne) in kapecitabin (625 mg/m² dvakrat na dan neprekinjeno).

Analiza primarne učinkovitosti pri populaciji po protokolu je za celokupno preživetje dokazala, da so sheme osnovane na kapecitabinu neinferiorne shemam osnovanim na 5-FU (razmerje ogroženosti 0,86; 95-% interval zaupanja 0,80–0,99), sheme osnovane na oksaliplatinu pa neinferiorne shemam osnovanim na cisplatinu (razmerje ogroženosti 0,92; 95-% interval zaupanja 0,80–1,10). Mediana celokupnega preživetja je bila 10,9 meseca pri shemah osnovanih na kapecitabinu in 9,6 meseca pri shemah, osnovanih na 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila 10,0 meseca pri shemah osnovanih na cisplatinu in 10,4 meseca pri shemah, osnovanih na oksaliplatinu.

Kapecitabin se za zdravljenje napredovalega raka želodca uporablja tudi v kombinaciji z oksaliplatinom. Študije s samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom kažejo na to, da je kapecitabin učinkovit pri napredovalem raku želodca.

Rak kolona, kolorektalni rak in napredovali rak želodca: meta-analiza

Meta-analiza šestih kliničnih preskušanj (študije SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podpira zamenjavo 5-FU s kapecitabinom pri zdravljenju raka prebavil, samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Skupna analiza je zajela 3.097 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, in 3.074 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, 703 dni (95 - % interval zaupanja; 671; 745); pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU, pa 683 dni (95 - % interval zaupanja; 646; 715). Razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,94 (95 - % interval zaupanja; 0,89; 1,00, p = 0,0489), kar kaže, da je zdravljenje, ki vključuje kapecitabin, neinferiorno zdravljenju, ki vključuje 5-FU.

Rak dojk

Kombinirano zdravljenje s kapecitabinom in docetakselom pri lokalno napredovali ali metastatski obliki raka dojk

Podatki kontroliranega, randomiziranega, multicentričnega kliničnega preskušanja faze III podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje lokalne napredovale ali metastatske oblike raka dojk po neuspeli citotoksični antraciklinski kemoterapiji. 255 bolnikov, randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor, in docetaksel 75 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). 256 bolnikov, randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo le docetaksel (100 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). Daljše preživetje je bilo v skupini bolnikov, ki je prejela kombinirano zdravljenje kapecitabina in docetaksela ($p = 0,0126$). Mediana preživetja v skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel, je bila 442 dni, v skupini, ki je jemala le docetaksel, pa 352 dni. Celokupni objektivni odziv celotne vključene populacije je bil po oceni raziskovalca 41,6 % v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, ter 29,7 % v skupini, ki je jemala le docetaksel ($p = 0,0058$). Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, daljši ($p < 0,0001$). Mediana časa do napredovanja bolezni v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, je bila 186 dni, v skupini, ki je jemala le docetaksel, pa 128 dni.

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom po neuspešnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala taksane in antracikline ter zdravljenje bolnikov, za katere antraciklini niso indicirani

Podatki dveh multicentričnih kliničnih preskušanj faze II podpirajo samostojno uporabo kapecitabina za zdravljenje bolnikov po neuspelem zdravljenju s taksani in neuspelem zdravljenju z antraciklinsko kemoterapijo ter pri bolnikih, kjer antraciklini niso indicirani. V preskušanjih je bilo 236 bolnikov zdravljenih s kapecitabinom (odmerek 1.250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledi en teden premora). Celotni objektivni odziv po oceni raziskovalca je bil v prvem preskušanju 20 %, v drugem pa 25 %. Mediana časa do napredovanja bolezni je bila v prvem preskušanju 93, v drugem pa 98 dni. Mediana preživetja je bila 384 in 373 dni.

Vse indikacije

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojk) je pokazala, da so imeli bolniki, ki so se zdravili s kapecitabinom in pri katerih se je razvil sindrom roka-noga, daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki niso imeli tega sindroma; mediana celokupnega preživetja je bila 1.100 dni (95-% interval zaupanja; 1.007; 1.200) v primerjavi s 691 dnevi (95-% interval zaupanja 638; 754) z razmerjem ogroženosti 0,61 (95-% interval zaupanja; 0,56; 0,66).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje kapecitabin, za vse podskupine pediatrične populacije za adenokarcinom kolona in rektuma, adenokarcinom želodca in karcinom dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko kapecitabina so ocenjevali v odmerkih od 502 do 3.514 mg/m²/dan. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) in 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR), ki so jih izmerili prvi in štirinajsti dan, so bili podobni. AUC 5-FU je bila od 30 do 35 % višja štirinajstega dne. Če zmanjšamo odmerek kapecitabina, se sistemska izpostavljenost 5-FU zaradi nelinearne farmakokinetike aktivnega presnovka zmanjša bolj kot sorazmerno z odmerkom.

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se kapecitabin absorbira hitro in v velikem obsegu, nato pa se v velikem obsegu pretvori v presnovka 5'-DFCR in 5'-DFUR. Jemanje s hrano zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina, kar pa ima le neznamenit vpliv na AUC 5'-DFUR in na AUC presnovka 5-FU. Pri odmerku 1.250 mg/m² ob jemanju po obroku so bile na 14. dan največje plazemske koncentracije (C_{max} v µg/ml) za kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 in 5,46. Časi do dosega največje plazemske koncentracije (T_{max} v urah) so bili 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 in 3,34. Vrednosti AUC_{0-∞} v µg•h/ml so znašale 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 in 36,3.

Porazdelitev

Študije *in vitro* na človeški plazmi so pokazale, da se na proteine (v glavnem na albumin) veže 54 % kapecitabina, 10 % 5'-DFCR, 62 % 5'-DFUR in 10 % 5-FU.

Biotransformacija

Kapecitabin se najprej pretvori z jetrno karboksilesterazo v 5'-DFCR, ta pa se prek citidin deaminaze, ki se nahaja v jetrih in tumorskih tkivih, naprej pretvori v 5'-DFUR. Nadaljnja katalitska aktivacija 5'-DFUR poteka s timidin fosforilazo. Encime, ki so vpleteni v katalitsko aktivacijo, najdemo v tumorskih tkivih, v majhnih koncentracijah pa tudi v zdravih tkivih. Postopna encimska biotransformacija kapecitabina v 5-FU daje večje koncentracije v tumorskih tkivih. Pri kolorektalnih tumorjih je generacija 5-FU močno lokalizirana v tumorskih stromalnih celicah. Po peroralnem zaužitju kapecitabina je pri bolnikih s kolorektalnim rakom razmerje koncentracij 5-FU v kolorektalnih tumorjih znašalo v primerjavi s sosednjimi tkivi 3,2 (območje 0,9 do 8,0). Razmerje koncentracij 5-FU v tumorjih v primerjavi s plazmo je bilo 21,4 (območje 3,9 do 59,9, n = 8), razmerje med zdravimi tkivi in plazmo pa 8,9 (območje 3,0 do 25,8, n = 8). Aktivnost timidin fosforilaze je štirikrat večja v primarnih kolorektalnih tumorjih kot v sosednjih zdravih tkivih. Imunohistokemične študije kažejo, da se timidin fosforilaza večinoma nahaja v tumorskih stromalnih celicah. 5-FU se nadalje presnovi z encimom dihidropirimidin dehidrogenazo (DPD) v precej manj toksični dihidro-5-fluorouracil (FUH2). Dihidropirimidinaza cepi pirimidinski obroč, pri čemer nastane 5-fluoro-ureidopropionska kislina (FUPA). Na koncu beta-ureido-propionaza cepi FUPA v alfa-fluoro-beta-alanin (FBAL), ki se izloči z urinom. Na hitrost pretvorbe ključno vpliva dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD). Pomanjkanje DPD lahko vodi do povečane toksičnosti kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izločanje

Razpolovne dobe izločanja (t_{1/2} v urah) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL so bile 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 in 3,23. Kapecitabin in njegovi presnovki se izločajo pretežno z urinom. Kar 95,5 % zaužitega odmerka kapecitabina se izloči z urinom, z blatom pa le 2,6 % odmerka. Glavni presnovek, ki se izloča z urinom, je FBAL, katerega delež je 57 % zaužitega odmerka. Približno 3 % kapecitabina se izločijo nespremenjeni.

Kombinirano zdravljenje

Raziskave faze I, ki so ocenjevale učinek kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela ali paklitaksela in obratno, niso pokazale vplivov kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela ali paklitaksela (C_{max} in AUC). Prav tako niso pokazale vplivov docetaksela ali paklitaksela na farmakokinetiko 5'-DFUR.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Populacijsko farmakokinetično študijo so opravili po zdravljenju 505 bolnikov s kolorektalnim rakom, ki so prejeli 1.250 mg/m² kapecitabina dvakrat na dan. Spol, prisotnost ali odsotnost zasevkov v jetrih, splošno bolnikovo stanje, celokupni bilirubin, serumski albumin, AST in ALT niso statistično značilno vplivali na farmakokinetiko 5'-DFUR, 5-FU in FBAL.

Bolniki z jetrno okvaro zaradi zasevkov v jetrih

Glede na farmakokinetično študijo pri bolnikih z rakom, ki imajo blago ali zmerno jetrno okvaro zaradi zasevkov v jetrih, je biološka uporabnost kapecitabina in izpostavljenost 5-FU lahko povečana v primerjavi z bolniki brez okvare. Za bolnike s hudo jetrno okvaro farmakokinetičnih podatkov ni.

Bolniki z ledvično okvaro

Glede na farmakokinetično študijo pri bolnikih, ki imajo blago do hudo ledvično okvaro, ni dokazov za vpliv kreatininskega očistka na farmakokinetiko zdravila in 5-FU. Kreatininski očistek je vplival na sistemsko izpostavljenost 5'-DFUR (35 % povečanje AUC, kreatininski očistek zmanjšan za 50 %) in FBAL (114 % povečanje AUC in padec kreatinskega očistka za 50 %). FBAL je presnovek brez antiproliferativnega učinka.

Starejši bolniki

Na osnovi podatkov populacijske farmakokinetične študije, ki je zajela bolnike z velikim razponom v letih (27 do 86 let) in 234 bolnikov (46 %), starih 65 let ali starejših, so ugotovili, da starost ne vpliva na farmakokinetiko 5'-DFUR in 5-FU. AUC za FBAL je z leti naraščala (20 % povečanje v letih daje 15 % povečanje AUC za FBAL). Razlog za povečanje je verjetno sprememba ledvičnega delovanja.

Etnični dejavniki

Po peroralnem dajanju 825 mg/m² kapecitabina dvakrat na dan 14 dni so japonski bolniki (n = 18) imeli približno 36 % nižjo C_{max} in 24 % nižjo AUC kapecitabina kakor kavkaški bolniki (n = 22). Japonski bolniki so imeli v primerjavi s kavkaškimi bolniki prav tako približno 25 % nižjo C_{max} in 34 % nižjo AUC za FBAL. Klinični pomen teh razlik ni poznan. Značilnih razlik v izpostavljenosti drugim presnovkom (5'-DFCR, 5'-DFUR in 5-FU) ni bilo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je dnevno jemanje kapecitabina pri opicah cynomolgus in miših povzročilo toksične učinke na gastrointestinalni, limfni in krvni sistem, ki so sicer tipični za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Opazili so tudi toksični učinek kapecitabina na kožo, znan kot degenerativne/regresivne spremembe. Kapecitabin ni toksično učinkoval na jetra in centralni živčni sistem. Toksično delovanje na srce in ožilje (podaljšanje intervalov PR in QT) so opazili pri opicah cynomolgus po intravenskem dajanju (100 mg/kg), po večkratnem peroralnem dajanju (1.379 mg/m²/dan) pa ne.

Dveletna študija pri miših ni pokazala kancerogenega delovanja kapecitabina.

Med standardnimi študijami fertilitnosti so pri mišjih samicah, ki so prejemale kapecitabin, opazili motnjo plodnosti, ki je po prenehanju jemanja izginila. Med 13-tedensko študijo so se pri mišjih samicah pojavile atrofične in degenerativne spremembe na reproduktivnih organih, ki so po prenehanju jemanja kapecitabina izginile (glejte poglavje 4.6).

V študijah o embriotoksičnosti in teratogenosti pri miših so opazili od odmerka odvisno povečanje odmrtja ploda in teratogenost. Pri višjih odmerkih so opice povrgle, zasledili so tudi pogin zarodka. Dokazov o teratogenosti ni bilo.

Kapecitabin *in vitro* pri bakterijah (Amesov test) ali celicah sesalcev (kitajski hrček V79/HPRT, metoda genske mutacije) ni bil mutagen. Podobno kakor drugi nukleozidni analogi, kot je 5-FU, je bil kapecitabin v človeških limfocitih klastogen (*in vitro*), mikronukleozni test (*in vivo*) v celicah kostnega mozga miši pa je imel pozitivno tendenco.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza
mikrokristalna celuloza
hipromeloza
natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga
makrogol (400)
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kapcitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVDC-aluminijasti pretisni omot z 10 filmsko obloženimi tabletami. V vsaki škatli je 60 tablet.

Kapcitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete

PVC/PE/PVDC – aluminijasti pretisni omot z 10 filmsko obloženimi tabletami. V vsaki škatli je 120 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Upoštevati je treba postopke za varno ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Kapcitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete

EU/1/12/761/001

Kapcitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete

EU/1/12/761/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. april 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 09. januar 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Str. 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete
kapecitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/761/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete
kapecitabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete
kapecitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/761/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Kapicitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete
kapecitabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete **Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete** kapecitabin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kapecitabin Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kapecitabin Teva
3. Kako jemati zdravilo Kapecitabin Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kapecitabin Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kapecitabin Teva in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kapecitabin Teva spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo »citostatične učinkovine«, ki zavirajo rast rakavih celic. Zdravilo Kapecitabin Teva vsebuje kapecitabin, ki sam nima citostatičnega učinka. Šele po absorpciji v telesu se spremeni v aktivno citostatično učinkovino (bolj v tumorskem tkivu kot v zdravih tkivih).

Zdravilo Kapecitabin Teva se uporablja za zdravljenje raka debelega črevesa, danke, želodca in raka dojk. Zdravilo Kapecitabin Teva se uporablja tudi za preprečevanje novega pojava raka debelega črevesa po kompletni odstranitvi tumorja z operacijo.

Zdravilo Kapecitabin Teva se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kapecitabin Teva

Ne jemljite zdravila Kapecitabin Teva

- če ste alergični na kapecitabin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če imate preobčutljivostno reakcijo na to zdravilo, obvestite zdravnika.
- če ste imeli resno preobčutljivostno reakcijo na zdravljenje z fluoropirimidini (skupino zdravil za zdravljenje raka, kot na primer fluorouracil).
- če ste noseči ali dojite.
- če imate zelo nizke koncentracije belih krvnih celic ali krvnih ploščic v krvi (levkopenija, nevtropenija ali trombocitopenija).
- če imate resne težave z jetri ali ledvicami.
- če veste, da nimate nobene aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (popolno pomanjkanje DPD).
- če se trenutno zdravite ali ste se v preteklih 4 tednih zdravili z brivudinom, ki se uporablja kot del zdravljenja herpes zostra (norice ali pasovec).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Kapecitabin Teva se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če veste, da imate delno pomanjkanje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD).
- če imate družinskega člana, ki ima delno ali popolno pomanjkanje encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)
- če imate jetrno ali ledvično bolezen.
- če imate ali ste imeli druge bolezni, kot so težave s srcem (na primer nereden srčni utrip ali bolečine v prsih, čeljusti ali hrbtu, ki se pojavijo zaradi fizičnega napora in problemi s tokom krvi v srce).
- če imate možgansko bolezen (na primer raka, ki se je razširil na možgane ali poškodbe živčevja (nevropatija)).
- če imate neravnotežje kalcija (vidno v krvnih testih).
- če imate sladkorno bolezen.
- če ne morete v sebi zadržati hrane ali tekočine zaradi hude slabosti in bruhanja.
- če imate drisko.
- če ste ali postanete dehidrirani.
- če imate neravnovesje ionov v krvi (elektrolitsko neravnovesje, vidno v testih).
- če ste v preteklosti imeli bolezni oči, ker boste morda potrebovali dodatne kontrole oči.
- če imate hudo kožno reakcijo.

Pomanjkanje DPD: Pomanjkanje DPD je genetsko stanje, ki navadno ne povzroča težav z zdravjem, razen če prejmete določena zdravila. Če imate pomanjkanje DPD in vzamete zdravilo Kapecitabin Teva, je pri vas povečano tveganje za pojav hudih neželenih učinkov (navedeni so v poglavju 4. Možni neželeni učinki). Priporočljivo je, da vas pred začetkom zdravljenja testirajo na pomanjkanje DPD. Če nimate nobene aktivnosti encima (ta encim pri vas ne deluje), ne smete jemati zdravila Kapecitabin Teva. Če imate zmanjšano aktivnost (delno pomanjkanje) encima, vam bo zdravnik morda predpisal manjši odmerek. Tudi če so rezultati testiranja na pomanjkanje DPD negativni, se lahko vseeno pojavijo hudi in življenje ogrožajoči neželeni učinki.

Nemudoma obvestite zdravnika, če vas skrbi kateri koli od neželenih učinkov ali če opazite kateri koli dodatni neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu (glejte poglavje 4. Možni neželeni učinki).

Otroci in mladostniki

Kapecitabin ni indiciran za otroke in mladostnike. Otrokom in mladostnikom ne dajajte kapecitabina.

Druga zdravila in zdravilo Kapecitabin Teva

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je zelo pomembno, ker lahko jemanje več zdravil hkrati poveča ali oslabi njihov učinek.

Med zdravljenjem s kapecitabinom (vključno z obdobji premora, ko tablet kapecitabina ne jemljete), ne smete jemati brivudina (protivirusnega zdravila za zdravljenje pasovca ali noric).

Če ste jemali brivudin, morate po končanem jemanju brivudina počakati najmanj 4 tedne, preden začnete jemati kapecitabin. Glejte tudi poglavje "Ne jemljite zdravila Kapecitabin Teva".

Posebno previdni morate biti tudi pri jemanju naslednjih zdravil:

- zdravil proti protinu (alopurinol),
- zdravil proti strjevanju krvi (kumarini, varfarin),
- zdravil za preprečevanje epileptičnih napadov ali tremorja (fenitoin),
- določenih zdravil za zdravljenje različnih vrst raka ali virusne okužbe (interferona alfa),
- pri radioterapiji in določenih zdravilih za zdravljenje raka (folinska kislina, oksaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan),
- zdravil za zdravljenje pomanjkanja folne kisline.

Zdravilo Kapecitabin Teva skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Kapecitabin Teva morate vzeti najpozneje v 30 minutah po obroku.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči ali če obstaja sum na nosečnost, zdravila Kapecitabin Teva ne smete jemati.

Med zdravljenjem z zdravilom Kapecitabin Teva in še 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila ne smete dojiti.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem z zdravilom Kapecitabin Teva in še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če ste bolnik in bi vaša partnerka lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom Kapecitabin Teva in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Kapecitabin Teva lahko povzroči omotico, slabost ali občutek utrujenosti. Zato je možno, da zdravilo Kapecitabin Teva lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Zdravilo Kapecitabin Teva vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Kapecitabin Teva vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Kapecitabin Teva

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kapecitabin vam lahko predpiše samo zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Zdravnik vam bo predpisal odmerek in režim zdravljenja, ki bo namenjen le vam. Odmerek zdravila Kapecitabin Teva je določen glede na vašo telesno površino. Ta se izračuna iz vaše višine in telesne mase. Običajni odmerek za odrasle je 1.250 mg/m² telesne površine dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Navedena sta dva primera: oseba, ki tehta 64 kg in je visoka 1,64 m, ima telesno površino 1,7 m² in mora vzeti 4 tablete po 500 mg in 1 tableto po 150 mg dvakrat na dan. Oseba, ki tehta 80 kg in je visoka 1,80 m, ima telesno površino 2,00 m² in jemlje 5 tablet po 500 mg dvakrat na dan.

Zdravnik vam bo povedal, kolikšen odmerek morate jemati, kdaj ga vzeti in kako dolgo bo zdravljenje trajalo.

Zdravnik vam bo morda predpisal jemanje kombinacije 150-mg in 500-mg tablet pri vsakem odmerku.

- Tablete jemljite **zjutraj in zvečer**, kot vam jih je predpisal zdravnik.
- Tablete zaužijte v **30 minutah po koncu obroka** (zajtrka in večerje); **tablete pogoltnite cele z vodo. Tablet ne drobite in ne režite. Če ne morete pogoltniti celih tablet zdravila Kapecitabin Teva, obvestite zdravstvenega delavca.**
- Pomembno je, da jemljete vsa zdravila tako, kot vam je predpisal zdravnik.

Tablete zdravila Kapecitabin Teva se običajno jemljejo 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor (ko se tablet ne jemlje). To 21-dnevno obdobje je en cikel zdravljenja.

V kombinaciji z drugimi zdravili je lahko običajni odmerek za odrasle manjši od 1.250 mg/m² telesne površine. Tablete boste morda jemali po drugi shemi (npr. vsak dan brez premora).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kapecitabin Teva, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Kapecitabin Teva kot bi smeli, obvestite svojega zdravnika, preden boste zaužili naslednji odmerek.

Če boste vzeli veliko več kapecitabina, kot bi ga smeli, se lahko pri vas pojavijo naslednji neželeni učinki: slabost ali bruhanje, driska, vnetje ali razjede črevesja ali ust, bolečine ali krvavitev iz črevesja ali želodca, depresija kostnega mozga (znižanje določenih vrst krvnih celic). Takoj obvestite zdravnika, če imate katerega od teh simptomov.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Kapecitabin Teva

Ne zaužijte izpuščenega odmerka. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nadaljujte z rednim urnikom jemanja in se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Kapecitabin Teva

Po prenehanju zdravljenja s kapecitabinom se ne pojavijo neželeni učinki. Če sočasno jemljete kumarinske antikoagulate (ki vsebujejo na primer fenpropukumon) vam bo zdravnik v primeru prekinitve zdravljenja s kapecitabinom morda moral prilagoditi odmerek antikoagulanta.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pojavi kateri koli od navedenih simptomov, takoj **PRENEHAJTE** z jemanjem zdravila Kapecitabin Teva in nemudoma pokličite zdravnika:

- **Driska:** če pogostnost dnevnih iztrebljanj preseže število, ki je za vas običajno, za štiri ali več, ali če imate ponoči drisko.
- **Bruhanje:** če bruhat več kot enkrat v 24 urah.
- **Slabost:** če izgubite tek in če je količina hrane, ki jo zaužijete vsak dan mnogo manjša kot ponavadi.
- **Stomatitis:** če imate bolečino, rdečino, otekanje ali rane v ustih in/ali žrelu.
- **Kožna reakcija na rokah in nogah:** če imate boleče, otekline in rdeče roke in/ali noge.
- **Zvišana telesna temperatura:** če imate telesno temperaturo 38 °C ali več.
- **Okužba:** če imate znake okužbe, ki jo povzroči bakterija ali virus ali drugi organizmi.
- **Bolečina v prsnem košu:** če občutite bolečino, omejeno na sredino prsnega koša, še posebno, če se pojavi med naporom.
- **Stevens-Johnsonov sindrom:** če dobite boleč, rdeč ali škrlaten izpuščaj, ki se širi, ali se začnejo pojavljati mehurji in/ali druge poškodbe na sluznici (npr. v ustih in na ustnicah), še posebno, če ste bili občutljivi na svetlobo ali imeli okužbe dihal (npr. bronhitis) in/ali zvišano telesno temperaturo.
- **Pomanjkanje DPD:** če je znano, da imate pomanjkanje DPD, imate večje tveganje za nenaden, zgodnji pojav toksičnosti in hude, življenjsko ogrožujoče ali smrtne neželene učinke, povzročene z zdravilom Kapecitabin Teva (npr. stomatitis, vnetje sluznic, drisko, nevtropenijo in nevrotoksičnost).
- **Angioedem:** če opazite katerega koli od naslednjih simptomov, takoj poiščite zdravniško pomoč – morda boste potrebovali nujno zdravljenje: otekanje, predvsem obraza, ustnic, jezika ali grla, ki otežuje požiranje ali dihanje, srbenje in izpuščaji. To so lahko znaki angioedema.

Če ukrepamo takoj, neželeni učinki minejo v 2 do 3 dneh po prekinitvi zdravljenja. Kadar pa ne izginejo, takoj pokličite zdravnika. Morda vam bo predpisal, da po prekinitvi nadaljujete zdravljenje z manjšimi odmerki.

Če se med prvim ciklom zdravljenja pojavi hud stomatitis (razjede v ustih in/ali žrelu), vnetje sluznice, driska, nevtropenija (povečano tveganje za okužbe) ali nevtrotoksičnost, je to morda zaradi pomanjkanja DPD (glejte poglavje 2: Opozorila in previdnostni ukrepi).

Kožna reakcija na rokah in nogah lahko povzroči izgubo prstnih odtisov, kar bi lahko vplivalo na vašo identifikacijo s prstnimi odtisi.

Poleg zgoraj omenjenih, se lahko, kadar se kapecitabin uporablja samostojno, zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo naslednji neželeni učinki:

- bolečina v trebuhu,
- izpuščaj, suha ali srbeča koža,
- utrujenost,
- izguba apetita (anoreksija).

Ti neželeni učinki lahko postanejo resni, zato je pomembno, da se **takoj posvetujete z zdravnikom**, če se pojavijo. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek in/ali začasno prekinil zdravljenje z zdravilom Kapecitabin Teva. To bo pomagalo zmanjšati verjetnost, da bi se neželeni učinki nadaljevali ali postali resni.

Ostali neželeni učinki so:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) vključujejo:

- zmanjšanje števila belih ali rdečih krvnih celic (vidno v testih)
- dehidracija, izguba telesne mase
- nespečnost (insomnia), depresija
- glavobol, zaspanost, omotičnost, nenormalni občutki na koži (otrplost ali občutek ščemenja), sprememba okusa
- razdraženost oči, povečano solzenje, rdeče oči (konjunktivitis)
- vnetje ven (tromboflebitis)
- zadihanost, krvavenje iz nosu, kašljanje, izcedek iz nosu
- mehurčke na ustnicah ali druge okužbe s herpesom
- okužbe pljuč ali respiratornega sistema (na primer pljučnica ali bronhitis)
- krvavitev iz črevesja, zaprtje, bolečine v zgornem delu trebuha, prebavne motnje, plini, suha usta
- kožni izpuščaj, izpadanje las (alopecija), pordevanje kože, suho kožo, srbenje (pruritus), razbarvanje kože, izgubo kože, vnetje kože, spremembe na nohtih
- bolečine v sklepih ali v okončinah (ekstremitetah), prsni ali hrbtu
- vročina, zatekanje v okončinah, slabo počutje
- težave z delovanjem jeter (vidno v krvnih testih) in povečanje bilirubina v krvi (izločenega iz jeter)

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) vključujejo:

- zastropitev krvi, vnetje sečnega trakta, okužbe kože, okužbe nosu in grla, glivične okužbe (vključno z okužbami ust), gripa, gastroenteritis, zobni absces
- podkožne bunkice (lipom)
- zmanjšanje krvnih celic, vključno krvnih ploščic, razredčitev krvi (vidno v testih)
- alergija
- sladkorna bolezen, znižanje kalija v krvi, podhranjenost, povišanje trigliceridov v krvi
- zmedenost, panični napadi, depresivno razpoloženje, zmanjšan libido
- oteženo govorjenje, izguba spomina, pomanjkanje koordinacije pri premikanju, težave z ravnotežjem, omedlevanje, poškodbe živcev (nevropatija) in težave z zaznavanjem,
- zamegljen ali dvojni vid
- vrtoglavica, bolečine v ušesih
- neobičajno bitje srca in palpitacije (aritmija), bolečine v prsnem košu in srčni napad (infarkt)

- krvni strdek globoko v veni, visok ali nizek tlak, vročični oblivi, hladne okončine (ekstremitete), vijolične lise na koži
- krvni strdki v pljučnih venah (pljučna embolija), sesedanje pljuč, kašljanje krvi, astma, zadihanost ob naporih
- zaprtje črevesja, zbiranje tekočine v trebuhu, vnetje debelega ali tankega črevesja, želodca ali požiralnika, bolečine v spodnjem delu trebuha, slabo počutje v spodnjem delu trebuha, zgaga (dviganje hrane iz želodca), kri v blatu
- zlatenica (porumenevanje kože in oči)
- razjede in mehurji na koži, kožne reakcije na svetlobo, pordelost dlani, zatekanje ali bolečine na obrazu
- zatekanje ali togost sklepov, bolečine v kosteh, mišična oslabeledost ali togost
- zadrževanje tekočin v ledvicah, povečano uriniranje ponoči, inkontinenco, kri v urinu, povečanje kreatina v krvi (znak nedelovanja ledvic)
- neobičajno krvavenje iz nožnice
- zatekanje (edem), mrzlica in občutek mraza

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) vključujejo:

- angioedem (otekanje, predvsem obraza, ustnic, jezika ali grla, srbenje in izpuščaji)

Nekateri od teh neželenih učinkov so bolj pogosti kadar se kapecitabin uporablja z drugimi zdravili za zdravljenje raka. Ostali neželeni učinki pri takšni uporabi so naslednji:

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) vključujejo:

- znižanje natrija, magnezija ali kalcija v krvi, povišanje krvnega sladkorja,
- bolečine v živcih
- zvonjenje in brenčanje v ušesih (tinitus), izguba sluha
- vnetje ven
- kolcanje, sprememba glasu
- bolečina ali spremenjen/nenormalen občutek v ustih, bolečine v čeljusti
- potenje, nočno potenje
- mišični krči
- težave pri uriniranju, kri ali beljakovine v urinu
- modrice ali reakcije na mestu injiciranja (ki jih povzročijo zdravila, ki so injicirana sočasno)

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) vključujejo:

- zožanje ali zaprtje solznega kanala (stenoza solznega kanala)
- odpoved ledvic
- vnetje, ki zmanjša ali prepreči izločanje žolča (holestatični hepatitis)
- specifične spremembe v elektrokardiogramu (podaljšanje QT)
- določeni tipi aritmije (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsades de pointes* in bradikardijo)
- vnetje oči, ki povzroči boleče oči in morda težave z vidom
- vnetje kože, ki povzroči rdeče srbeče zaplate zaradi bolezni imunskega sistema

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov) vključujejo:

- hude kožne reakcije, kot so kožni izpuščaji, razjede in mehurji, ki lahko vključujejo razjede v ustih, nosu, na spolovilih, rokah, nogah in v očeh (rdeče in zatekle oči)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kapecitabin Teva

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kapecitabin Teva

- Učinkovina je kapecitabin.
Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.
Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: laktoza, mikrokristalna celuloza, hipromeloza, natrijev karmelozat, magnezijev stearat.
Filmska obloga: makrogol 400, hipromeloza, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Kapecitabin Teva in vsebina pakiranja

Kapecitabin Teva 150 mg filmsko obložene tablete

Ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, svetlo breskove barve z oznako »C« na eni strani in »150« na drugi strani.

Tablete so pakirane v pretisne omote z 10 filmsko obloženimi tabletami. Vsaka škatla vsebuje 60 tablet.

Kapecitabin Teva 500 mg filmsko obložene tablete

Ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, svetlo breskove barve z oznako »C« na eni strani in »500« na drugi strani.

Tablete so pakirane v pretisne omote z 10 filmsko obloženimi tabletami. Vsaka škatla vsebuje 120 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvajalec

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305

74770 Opava-Komarov
Češka

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Str. 3
89143 Blaubeuren
Nemčija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.