

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kapecitabin medac 150 mg filmom obložene tablete
Kapecitabin medac 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

Kapecitabin medac 500 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

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

Kapecitabin medac 500 mg filmom obložene tablete
Filmom obložene tablete su duguljaste, bikonveksne tablete boje breskve, duljine 15,9 mm i širine 8,4 mm, s oznakom "500" s jedne strane i bez oznake s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kapecitabin medac je indiciran:

- za adjuvantno liječenje bolesnika nakon operacije karcinoma kolona stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 5.1).
- za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 5.1).
- u prvoj liniji liječenja uznapreovalog karcinoma želuca u kombinaciji s protokolom temeljenim na platini (vidjeti dio 5.1).
- u kombinaciji s docetakselom (vidjeti dio 5.1) za liječenje bolesnika s lokalno uznapreovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije. Prethodna terapija je morala uključivati antraciklin.
- kao monoterapija za liječenje bolesnika s lokalno uznapreovalim ili metastatskim karcinomom

dojke nakon neuspjeha kemoterapijskog protokola koji se sastojao od kombinacije taksana i antraciklina ili u slučajevima u kojima daljnje liječenje antraciklinima nije indicirano.

4.2 Doziranje i način primjene

Kapecitabin medac može propisati samo liječnik specijalist s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova. Preporučuje se pomno nadzirati sve bolesnike tijekom prvog ciklusa liječenja.

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

Doziranje

Preporučeno doziranje (vidjeti dio 5.1):

Monoterapija

Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i karcinom dojke

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

Kombinirana terapija

Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i karcinom želuca

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

Karcinom dojke

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

Izračuni doze Kapecitabin medac

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

Tjelesna površina (m ²)	Doza od 1250 mg/m ² (dvaput dnevno)				
	Puna doza	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima se ujutro i navečer)		Smanjena doza (75 %)	Smanjena doza (50 %)
	1250 mg/m ²			950 mg/m ²	625 mg/m ²
	Doza po jednoj primjeni (mg)	150 mg	500 mg	Doza po jednoj primjeni (mg)	Doza po jednoj primjeni (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

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

Tjelesna površina (m ²)	Doza od 1000 mg/m ² (dva puta dnevno)				
	Puna doza	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima se ujutro i navečer)		Smanjena doza (75 %)	Smanjena doza (50 %)
	1000 mg/m ²			750 mg/m ²	500 mg/m ²
	Doza po primjeni (mg)	150 mg	500 mg	Doza po primjeni (mg)	Doza po primjeni (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Prilagodba doze tijekom liječenja:

Općenito

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

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

Stupanj toksičnosti*	Promjene doze tijekom liječenja u 3-tjednim ciklusima	Prilagodba doze u sljedećem ciklusu/dozi (% početne doze)
• Stupanj 1	Zadržati istu dozu	Zadržati istu dozu
• Stupanj 2		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0 – 1	100 %
-2. pojavljivanje		75 %
-3. pojavljivanje		50 %
-4. pojavljivanje	Liječenje trajno obustaviti	Nije primjenjivo
• Stupanj 3		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0 – 1	75 %
-2. pojavljivanje		50 %
-3. pojavljivanje	Liječenje trajno obustaviti	Nije primjenjivo
• Stupanj 4		
-1. pojavljivanje	Trajno obustaviti ili ako liječnik smatra da je nastavak liječenja u interesu bolesnika, prekinuti dok se ne svede na stupanj 0 – 1	50 %
-2. pojavljivanje	Trajno obustaviti	Nije primjenjivo

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

Hematologija

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

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

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

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

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

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

Preporuka se odnosi na sve indikacije i sve skupine bolesnika.

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

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

Prilagodba doze u posebnim populacijama

Oštećenje jetrene funkcije

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

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Starije osobe

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Ne postoji odgovarajuća primjena lijeka Kapecitabin medac u pedijatrijskoj populaciji za indikacije karcinoma kolona, kolorektalnog karcinoma ni karcinoma želuca i dojke.

Način primjene

Tablete Kapecitabin medac treba progutati cijele s vodom unutar 30 minuta nakon obroka. Tablete Kapecitabin medac ne smiju se drobiti ni lomiti.

4.3 Kontraindikacije

- Prethodne teške i neočekivane nuspojave na fluoropirimidinsku terapiju,
- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na fluorouracil,

- Poznat potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4),
- Trudnoća i dojenje,
- Bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom,
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre,
- Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min),
- Nedavno ili istodobno liječenje brivudinom (za informacije o interakciji između lijekova vidjeti dijelove 4.4 i 4.5),
- Ako postoje kontraindikacije za bilo koji od lijekova koji se primjenjuju u kombinacijskom protokolu, taj se lijek ne smije primjenjivati.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Toksičnost koja ograničava dozu

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

Proljev

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

Dehidracija

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

Sindrom šaka-stopalo

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

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

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

Kardiotoksičnost

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

Hipokalcijemija ili hiperkalcijemija

Hipokalcijemija ili hiperkalcijemija je zabilježena tijekom liječenja kapecitabinom. Pozornost treba obratiti na bolesnike s već postojećom hipokalcijemijom ili hiperkalcijemijom (vidjeti dio 4.8).

Bolest središnjeg ili perifernog živčanog sustava

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

Šećerna bolest ili poremećaji elektrolita

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

Antikoagulacijska terapija derivatima kumarina

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

Brivudin

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

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

Oštećenje jetrene funkcije

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

Oštećenje bubrežne funkcije

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

Deficit dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

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

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

Potpun nedostatak DPD-a

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

Djelomičan nedostatak DPD-a

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

Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a

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

Oštećena funkcija bubrega može dovesti do povišene razine uracila u krvi s rizikom od postavljanja pogrešne dijagnoze nedostatka DPD-a u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kapecitabin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Testiranjem na rijetke mutacije gena *DPYD* prije liječenja mogu se utvrditi bolesnici s nedostatkom DPD-a.

Četiri varijante *DPYD*-a c.1905+1G>A [poznata i kao *DPYD**2A], c.1679T>G [*DPYD**13], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 mogu uzrokovati potpuni izostanak ili smanjenje enzimске aktivnosti DPD-a. Druge rijetke varijante također mogu biti povezane s povećanim rizikom od teške ili za život opasne toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i višestruke heterozigotne mutacije u lokusu gena *DPYD* (npr. kombinacije četiri varijante s najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpun ili gotovo potpun izostanak enzimске aktivnosti DPD-a.

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

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu *DPYD* u bolesnika bijele rase iznosi oko 1 %, za genotip c.2846A>T učestalost iznosi 1,1 %, za c.1236G>A/HapB3 2,6-6,3 % i za c.1679T>G od 0,07 do 0,1 %.

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena *DPYD* u drugim populacijama osim bijelaca su ograničeni. Trenutačno se smatra da navedene četiri varijante gena *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) gotovo uopće nisu prisutne u populacijama afričkog (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

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

Povišene koncentracije uracila prije početka liječenja povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti. Unatoč nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje znače potpun i djelomičan nedostatak DPD-a, treba smatrati da vrijednosti uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml ukazuju na djelomičan nedostatak DPD-a i da su povezane s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da vrijednosti uracila u krvi od ≥ 150 ng/ml ukazuju na potpuni nedostatak DPD-a i da su povezane s rizikom od za život opasne ili smrtonosne toksičnosti fluoropirimidina. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega razine uracila u krvi potrebno je tumačiti s oprezom (vidjeti iznad „Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a”).

Oftalmološke komplikacije

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

Teške kožne reakcije

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

Pomoćne tvari

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Interakcije s drugim lijekovima

Brivudin

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

Supstrati izoenzima 2C9 citokroma P450 (CYP2C9)

Osim s varfarinom, nisu provedena formalna ispitivanja interakcije između kapecitabina i drugih supstrata CYP2C9. Potreban je oprez kada se kapecitabin primjenjuje istodobno sa supstratima 2C9 (npr. fenitoinom). Vidjeti i interakcije s kumarinskim antikoagulansima u nastavku te dio 4.4.

Kumarinski antikoagulansi

Promijenjeni koagulacijski parametri i/ili krvarenje zabilježeni su u bolesnika koji su kapecitabin uzimali istodobno s kumarinskim antikoagulansima, kao što su varfarin i fenpropion. To se događa unutar nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja kapecitabinom, a u nekoliko slučajeva unutar mjesec dana nakon prestanka uzimanja kapecitabina.

U jednom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, nakon jednokratne doze varfarina od

20 mg, uzimanje kapecitabina povećalo je AUC S-varfarina za 57 % te vrijednosti INR za 91 %. Budući da nije bilo utjecaja na metabolizam R-varfarina, ovi rezultati pokazuju da kapecitabin smanjuje djelovanje izoenzima 2C9, ali ne utječe na izoenzime 1A2 i 3A4. U bolesnika koji kapecitabin uzimaju istodobno s kumarinskim antikoagulantima treba redovito pratiti promjene koagulacijskih parametara (PV ili INR) i u skladu s time prilagoditi dozu antikoagulantna.

Fenitoin

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

Folijatna kiselina/folatna kiselina

Ispitivanje kombinirane primjene kapecitabina i folijatna kiseline pokazalo je da folijatna kiselina nema većeg utjecaja na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita. Međutim folijatna kiselina djeluje na farmakodinamiku kapecitabina te njegova toksičnost može biti povećana folijatnom kiselinom: najveća podnošljiva doza (engl. *Maximum tolerated dose*, MTD) kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a 2000 mg/m² dnevno kad se kapecitabin daje u kombinaciji s folijatnom kiselinom (30 mg oralno dvaput dnevno). Povećana toksičnost može biti važna pri prelasku s 5-FU/LV na protokole koji sadrže kapecitabin. To može biti važno i kod primjene nadomjestaka folatne kiseline zbog deficijencije folata, s obzirom na sličnost između folijatne i folatne kiseline.

Antacidi

Ispitivan je učinak antacida koji sadrže aluminij hidroksid i magnezij hidroksid na farmakokinetiku kapecitabina. Uočeno je blago povećanje koncentracije kapecitabina i jednog metabolita 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) u plazmi. Na ostala 3 glavna metabolita – 5'-deoksi-5-fluorouridin (5'-DFUR), 5-FU i α -fluoro- β -alanin (FBAL) – nije bilo učinka.

Alopurinol

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

Interferon alfa

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

Radioterapija

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

Oksaliplatin

Kod primjene kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom nisu uočene klinički značajne razlike u izloženosti kapecitabinu ili njegovim metabolitima, slobodnom platinu ili ukupnom platinu.

Bevacizumab

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

Interakcije s hranom

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da tijekom liječenja kapecitabinom izbjegavaju trudnoću. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja kapecitabinom, bolesnici se mora ukazati na moguće štetno djelovanje na fetus. Potrebno je primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze kapecitabina.

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

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

Nema podataka o utjecaju kapecitabina na plodnost. U pivotalna ispitivanja kapecitabina žene reproduktivne dobi i muškarci uključeni su samo ako su pristali koristiti neku prihvatljivu metodu kontrole začeća kako bi izbjegli trudnoću tijekom trajanja ispitivanja i u razumnom razdoblju nakon toga.

U ispitivanjima na životinjama opaženi su učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kapecitabin malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Kapecitabin može uzrokovati omaglicu, umor i mučninu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

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

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje ispitivač smatra da su moguće, vjerojatno ili slabo povezane s primjenom kapecitabina, navedene su u tablici 4 za kapecitabin u monoterapiji i u tablici 5 za kapecitabin u

različitim kemoterapijskim protokolima u različitim indikacijama. Za klasifikaciju nuspojava prema učestalosti koriste se sljedeće oznake: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$). Unutar svake od tih kategorija nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Monoterapija kapecitabinom

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

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

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Manje često <i>Teške i/ili za život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju medicinski značajnima</i>	Rijetko / vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	infekcija herpes virusom, nazofaringitis, infekcija donjeg dišnog sustava	sepsa, infekcija mokraćnog sustava, celulitis, tonzilitis, upala ždrijela, oralna kandidijaza, gripa, gastroenteritis, gljivična infekcija, infekcija, apsces zuba	-
<i>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	-	-	lipom	-
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	-	neutropenija, anemija	febrilna neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija, povišen INR/produljeno protrombinsko vrijeme	-
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	-	-	preosjetljivost	angioedem (rijetko)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	anoreksija	dehidracija, gubitak tjelesne težine	šećerna bolest, hipokalijemija, poremećaj teka, malnutricija, hipertrigliceridemija	-
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	nesanica, depresija	stanje smetenosti, napad panike, depresivno raspoloženje, smanjeni libido	-

Organski sustav	Vrlo često Svi stupnjevi	Često Svi stupnjevi	Manje često <i>Teške i/ili za život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju medicinski značajnima</i>	Rijetko / vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	-	glavobolja, letargija, omaglica, parestezija, disgeuzija	afazija, oštećenje pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, poremećaji osjeta, periferna neuropatija	toksična leukoencefalopatija (vrlo rijetko)
<i>Poremećaji oka</i>	-	pojačano suzenje, konjunktivitis, nadražaj očiju	smanjena oštrina vida, diplopija	stenoza lakrimalnog kanala (rijetko), poremećaji rožnice (rijetko), keratitis (rijetko), točkasti keratitis (rijetko)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	-	vertoglavica, bol u uhu	-
<i>Srčani poremećaji</i>	-	-	nestabilna angina, angina pectoris, ishemija miokarda, fibrilacija atrijske, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije	fibrilacija ventrikula (rijetko), produljenje QT-intervala (rijetko), Torsade de pointes (rijetko), bradikardija, vazospazam (rijetko)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	-	tromboflebitis	duboka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, navale vrućine, periferna hladnoća	-
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	-	dispneja, epistaksa, kašalj, rinoreja	plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza, astma, zaduha pri naporu	-
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	proljevanje, povraćanje, mučnina, stomatitis, bol u abdomenu	gastrointestinalno krvarenje, konstipacija, bol u gornjem dijelu trbuha, dispepsija, flatulencija, suha usta	opstrukcija crijeva, ascites, enteritis, gastritis disfagija, bol u donjem dijelu abdomena, ezofagitis, nelagoda u abdomenu, gastroezofagealni refluks, kolitis, krv u stolici	-
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	-	hiperbilirubinemija, odstupanja u testovima jetrene funkcije	žutica	zatajenje jetre (rijetko), kolestatski hepatitis (rijetko)

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Manje često <i>Teške i/ili za život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju medicinski značajnima</i>	Rijetko / vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodisesteziije **	osip, alopecija, eritem, suha koža, svrbež, hiperpigmentacija kože, makularni osip, ljuštenje kože, dermatitis, poremećaj pigmentacije, promjene na noktima	mjehurići, vrijed kože, osip, urtikarija, fotosenzibilna reakcija, palmarni eritem, oticanje lica, purpura, sindrom radijacijskog dermatitisa (“ <i>radiation recall</i> ”)	kožni lupus eritematosus (rijetko), teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize (vrlo rijetko) (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	-	bol u udovima, bol u leđima, bol u zglobovima	oticanje zglobova, bol u kostima, bol u licu, ukočenost mišića i zglobova, mišićna slabost	-
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	-	-	hidronefroza, urinarna inkontinencija, hematurija, noćno mokrenje, porast vrijednosti kreatinina u krvi	-
<i>Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki</i>	-	-	vaginalno krvarenje	-
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	umor, astenija	vrućica, periferni edem, malaksalost, bol u prsištu	edemi, zimica, bolest slična gripi, tresavica, povišena tjelesna temperatura	-

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

Kapecitabin u kombiniranom liječenju

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

Neke od nuspojava su reakcije koje se često viđaju pri primjeni kombinacijskog lijeka (npr. periferna senzorna neuropatija kod docetaksela ili oksaliplatina, povišeni krvni tlak kod bevacizumaba). Ipak pogoršanje istih zbog uzimanja kapecitabina se ne može isključiti.

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

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	herpes zoster, infekcija mokraćnog sustava, oralna kandidijaza, infekcija gornjeg dišnog sustava, rinitis, gripa, ⁺ infekcija, oralni herpes	-
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	⁺ neutropenija, ⁺ leukopenija, ⁺ anemija, ⁺ febrilna neutropenija, trombocitopenija	depresija koštane srži, ⁺ febrilna neutropenija	-
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	-	preosjetljivost	-
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	smanjen apetit	hipokalijemija, hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hipokalcijemija, hiperglikemija	-
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	poremećaji spavanja, anksioznost	-
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	parestezija, dizestezija, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, disgeuzija, glavobolja	neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosjetljivosti, hipoestezija	-
<i>Poremećaji oka</i>	pojačano suzenje	poremećaji vida, suhoća oka, bol u oku, oštećenje vida, zamagljen vid	-
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	tinitus, oslabljen sluh	-
<i>Srčani poremećaji</i>	-	fibrilacija atrijska, ishemija miokarda/infarkt	-
<i>Krvožilni poremećaji</i>	edem donjih udova, hipertenzija, ⁺ embolija i tromboza	crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija, hipertenzivna kriza, navale vrućine, flebitis	-
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>	grlobolja, dizestezija ždrijela	šćucavica, faringolaringealna bol, disfonija	-
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, dispepsija	krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, ulceracije	-

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
		usne šupljine, gastritis, distenzija abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u usnoj šupljini, disfagija, rektalno krvarenje, bol u donjem dijelu abdomena, oralna dizesteziya, oralna paresteziya, oralna hipoesteziya, nelagoda u abdomenu	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	-	poremećena funkcija jetre	-
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	alopecija, promjene na noktima	hiperhidroza, eritematozni osip, urtikarija, noćno znojenje	-
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	bol u mišićima, bol u zglobovima, bol u ekstremitetima	bol u čeljusti, spazmi mišića, trizmus, slabost mišića	-
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	-	hematurija, proteinurija, snižen klirens kreatinina, bolno i otežano mokrenje	akutno zatajenje bubrega kao posljedica dehidracije (rijetko)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	hiperpireksija, slabost, ⁺ letargija, osjetljivost na promjene temperature okoline	upala sluznica, bol u ekstremitetima, bol, zimica, bol u prsištu, bolest slična gripi, ⁺ vrućica, reakcije na infuziju, reakcije na mjestu injiciranja, bol na mjestu davanja infuzije, bol na mjestu injiciranja	-
<i>Ozljeđe, otrovanja i proceduralne komplikacije</i>	-	kontuzija	-

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

Opis odabranih nuspojava

HFS (vidjeti dio 4.4)

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

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

Proljev (vidjeti dio 4.4)

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

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

Kardiotoksičnost (vidjeti dio 4.4)

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

Encefalopatija

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

Izlaganje zdrobljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina

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

Posebne populacije

Stariji bolesnici (vidjeti dio 4.2)

Analiza podataka o sigurnosti primjene kod bolesnika starih 60 i više godina liječenih monoterapijom kapecitabinom i analiza bolesnika liječenih kombinacijom kapecitabina i docetaksela, pokazala je povećanje incidencije nuspojava 3. i 4. stupnja povezanih s terapijom i ozbiljnih nuspojava povezanih

s terapijom, u usporedbi s bolesnicima mlađim od 60 godina. Bolesnici stari 60 i više godina koji su liječeni kombinacijom kapecitabina i docetaksela češće su prekidali liječenje zbog nuspojava u usporedbi s bolesnicima mlađim od 60 godina.

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

Spol

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

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

Analiza sigurnosnih podataka kod bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom (kolorektalni karcinom) s postojećim oštećenjem bubrežne funkcije pokazala je višu incidenciju s terapijom povezanih nuspojava 3. i 4. stupnja u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom (36 % kod bolesnika bez oštećenja bubrežne funkcije n = 268 nasuprot 41 % kod blagog oštećenja bubrežne funkcije n = 257 i 54 % kod umjerenog oštećenja bubrežne funkcije n = 59) (vidjeti dio 5.2). Bolesnici s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije imali su povećanu stopu smanjenja doze (44 %) nasuprot 33 % i 32 % kod bolesnika bez oštećenja ili s blagim oštećenjem bubrežne funkcije i češće su prekidali terapiju (21 % tijekom prva dva ciklusa) nasuprot 5 % i 8 % kod bolesnika bez oštećenja ili s blagim oštećenjem bubrežne funkcije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Analози pirimidina, antineoplastični agensi, ATK oznaka: L01BC06

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

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

najbrže dijele i koje brže metaboliziraju 5-FU.

Karcinom kolona i kolorektalni karcinom

Monoterapija kapecitabinom u adjuvantnom liječenju karcinoma kolona

Podaci iz faze III multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s karcinomom kolona stadija III (stadij C prema Dukesu) podržavaju primjenu kapecitabina u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom kolona (ispitivanje XACT; M66001). U tom ispitivanju slučajnim odabirom 1987 bolesnika liječeno je kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno kroz 2 tjedna nakon čega slijedi jednotjedna pauza, ciklusi u 3-tjednim intervalima u razdoblju od 24 tjedna) ili 5-FU i leukovorinom (protokol klinike Mayo: 20 mg/m² leukovorina intravenski i 425 mg/m² 5-FU intravenski u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana u razdoblju od 24 tjedna). Kapecitabin je bio najmanje jednako učinkovit kao 5-FU/LV intravenski prema analizi preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika liječenih po protokolu (omjer hazarda 0,92; 95 % CI 0,80 - 1,06). U cjelokupnoj randomiziranoj populaciji testovi za utvrđivanje razlike između kapecitabina i 5-FU/LV u preživljenju bez znakova bolesti i ukupnom preživljenju pokazali su omjere hazarda od 0,88 (95 % CI 0,77 - 1,01; p = 0,068), odnosno 0,86 (95 % CI 0,74 - 1,01; p = 0,060). Medijan vremena praćenja u vrijeme analize iznosio je 6,9 godina. Multivarijatna Cox analiza pokazala je superiornost kapecitabina u odnosu na bolus primjenu 5-FU/LV. Sljedeći čimbenici bili su prethodno specificirani u statističkoj analizi uključivanja u model: dob, vrijeme od kirurškog zahvata do randomizacije, spol, početna razina karcinoembrionalnog antigena (CEA), status limfnih čvorova na početku i zemlja porijekla. U cjelokupnoj randomiziranoj populaciji kapecitabin se pokazao superiornijim u odnosu na 5-FU/LV u preživljenju bez znakova bolesti (omjer hazarda 0,849; 95 % CI: 0,739 - 0,976; p = 0,0212) kao i u sveukupnom preživljenju (omjer hazarda 0,828; 95 % CI: 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Kombinirana terapija u adjuvantnom liječenju karcinoma kolona

Podaci iz faze III multicentričnog, randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s karcinomom kolona stadija III (Dukes C) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom kolona (ispitivanje NO16968). U tom ispitivanju slučajnim odabirom 944 bolesnika liječeno je kapecitabinom u 3-tjednim ciklusima tijekom 24 tjedna (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi jednotjedna pauza) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m² u intravenskoj infuziji kroz 2 sata prvog dana ciklusa, svaka 3 tjedna): 942 bolesnika randomizirano je za liječenje bolusom 5-FU i leukovorinom. Primarnom analizom preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje XELOX se pokazao značajno superiornijim u odnosu na 5-FU/LV (omjer hazarda = 0,80; 95 % CI = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). Trogodišnja stopa preživljenja bez znakova bolesti bila je 71 % za XELOX nasuprot 67 % za 5-FU/LV. Analiza za sekundarna mjera ishoda ispitivanja, preživljenje bez znakova povrata bolesti potvrđuje te rezultate s omjerom hazarda od 0,78 (95 % CI = [0,67; 0,92]; p = 0,0024) za XELOX u odnosu na 5-FU/LV. XELOX je pokazao trend prema poboljšanju ukupnog preživljenja uz omjer hazarda od 0,87 (95 % CI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), što znači 13 %-tno smanjenje hazarda od smrti. Petogodišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 78 % za XELOX nasuprot 74 % za 5-FU/LV. Podaci o djelotvornosti temelje se na medijanu vremena praćenja od 59 mjeseci za ukupno preživljenje i 57 mjeseci za preživljenje bez znakova bolesti. Stopa prekida terapije zbog nuspojava bila je viša u skupini koja je primala XELOX protokol (21 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala 5-FU/LV monoterapiju (9 %) u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje.

Monoterapija kapecitabinom u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci dobiveni iz faza III dvaju jednako oblikovanih, multicentričnih, randomiziranih i kontroliranih kliničkih ispitivanja (SO14695; SO14796) podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tim je ispitivanjima skupina od 603 bolesnika randomizirana za liječenje kapecitabinom (1250 mg/m²/dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedio 1 tjedan pauze, u ciklusima od 3 tjedna). Skupina od 604 bolesnika randomizirana je za liječenje 5-FU i leukovorinom (Mayo protokol: 20 mg/m² leukovorina intravenski i zatim 425 mg/m² 5-FU intravenski u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (prema prosudbi istraživača) bio je 25,7 % (kapecitabin) nasuprot 16,7 %

(Mayo protokol), $p < 0,0002$. Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 140 dana (kapecitabin) u odnosu na 144 dana (Mayo protokol). Medijan preživljenja iznosio je 392 dana (kapecitabin) u odnosu na 391 dan (Mayo protokol). Za sada nema usporednih podataka između monoterapije kapecitabinom i kombinacijskih protokola u prvoj liniji liječenja kolorektalnoga karcinoma.

Kombinirana terapija u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz faze III multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja (NO 16966) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili s oksaliplatinom i bevacizumabom u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: prvog (inicijalnog) dijela u kojem je 634 bolesnika bilo randomizirano u dvije terapijske skupine: jedna skupina primala je XELOX protokol, a druga FOLFOX-4 protokol, i naknadnog 2 x 2 faktorijskog dijela u kojem je 1401 bolesnik randomiziran u jednu od četiri različite terapijske skupine: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bevacizumab te FOLFOX-4 i bevacizumab. Protokoli liječenja su prikazani u tablici 6.

Tablica 6 Protokoli liječenja u ispitivanju NO16966 (mCRC)

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

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

Tablica 7 Ključni rezultati djelotvornosti iz analize o neinferiornosti u ispitivanju NO 16966

PRIMARNA ANALIZA			
XELOX / XELOX + P / XELOX + BV (EPP*: N = 967; ITT**: N = 1017)		FOLFOX-4 / FOLFOX-4 + P / FOLFOX - 4 + BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1017)	
Populacija	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda (97,5 % CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametar: ukupno preživljenje			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,4)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DODATNA GODINA PRAĆENJA			
Populacija	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda (97,5 % CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parametar: ukupno preživljenje			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP (engl. *eligible patient population*) = populacija pogodnih bolesnika; **ITT (engl. *intent-to-treat population*) = populacija bolesnika predviđenih za liječenje

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

XELIRI protokol uspoređen je s kombinacijom 5-FU + irinotekan (FOLFIRI protokol) u tri randomizirana ispitivanja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. XELIRI protokol obuhvaćao je primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m² dvaput dnevno od 1. do 14. dana

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

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

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

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

Podaci iz randomiziranog kliničkog ispitivanja (Souglakos i sur., 2012) u kojem se uspoređivalo liječenje protokolom FOLFIRI i bevacizumabom s protokolom XELIRI i bevacizumabom nisu pokazali značajne razlike u PFS-u i OS-u između ta dva režima liječenja. Bolesnici su randomizirani da primaju ili FOLFIRI + bevacizumab (skupina A, n = 167) ili XELIRI + bevacizumab (skupina B, n = 166). U skupini B je XELIRI protokol obuhvaćao primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana uz primjenu irinotekana u dozi od 250 mg/m² 1. dana. Medijan PFS iznosio je 10,0 mjeseci za FOLFIRI-Bev i 8,9 mjeseci za XELIRI-Bev (p = 0,64), medijan ukupnog preživljenja 25,7 odnosno 27,5 mjeseci (p = 0,55), a stope odgovora 45,5 % odnosno 39,8 % (p = 0,32). Bolesnici liječeni protokolom XELIRI i bevacizumabom prijavili su značajno veću incidenciju proljeva, febrilne neutropenije i sindroma šaka-stopalo nego bolesnici koji su primali FOLFIRI i bevacizumab, uz značajno više odgoda liječenja, smanjenja doze i prekida liječenja.

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m² tijekom 2 tjedna svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom kao prve linije liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 120 bolesnika randomizirano je za liječenje modificiranim XELIRI protokolom, koji je obuhvaćao kapecitabin (u dozi od 800 mg/m² dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega slijedi pauza od 7 dana), irinotekan (200 mg/m² kao 30-minutna infuzija 1. dana svaka 3 tjedna) i bevacizumab (7,5 mg/kg kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dana svaka 3 tjedna). 127 bolesnika je randomizirano za liječenje kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega slijedi pauza od 7 dana), oksaliplatinom (130 mg/m² kao 2-satna infuzija 1. dana svaka 3 tjedna) i bevacizumabom (7,5 mg/kg kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dana svaka 3 tjedna). Odgovori na liječenje nakon razdoblja praćenja studijske populacije u srednjem trajanju od 26,2 mjeseca prikazani su ispod:

Tablica 8 Ključni podaci o djelotvornosti ispitivanja AIO KRK

	XELOX + bevacizumab (ITT: N = 127)	Modificiran XELIRI + bevacizumab (ITT: N = 120)	Omjer hazarda 95 % CI p-vrijednost
Preživljenje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci			
ITT	76 %	84 %	-
95 % CI	69 – 84 %	77 – 90 %	
Medijan preživljenja bez progresije bolesti			
ITT	10,4 mjeseca	12,1 mjesec	0,93
95 % CI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 p = 0,30
Medijan ukupnog preživljenja			
ITT	24,4 mjeseca	25,5 mjeseci	0,90
95 % CI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 p = 0,45

Kombinirana terapija u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz faze III multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja (NO 16967) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tom je ispitivanju 627 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, koji su liječeni irinotekanom u kombinaciji s protokolom s fluoropirimidinom u prvoj liniji liječenja, randomizirano u skupine liječene XELOX protokolom ili FOLFOX-4 protokolom. Raspored primjene lijeka za XELOX protokol i FOLFOX-4 protokol (bez dodatka placeba ili bevacizumaba) prikazan je u tablici 6. Rezultati su pokazali da XELOX protokol nije manje djelotvoran od FOLFOX-4 protokola u pogledu PFS u populaciji po protokolu i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti tablicu 9). Rezultati također pokazuju da je XELOX protokol jednako učinkovit kao FOLFOX-4 protokol u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti tablicu 9). Medijan praćenja u vrijeme primarnih analiza u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bio je 2,1 godinu; podaci iz analiza nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja također su sadržani u tablici 9.

Tablica 9 Ključni rezultati djelotvornosti iz analize neinferiornosti u ispitivanju NO 16967

PRIMARNA ANALIZA			
XELOX (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Populacija	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda (95 % CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametar: ukupno preživljenje			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)

DODATNIH 6 MJESECI PRAĆENJA			
Populacija	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda (95 % CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametar: ukupno preživljenje			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP (engl. *per-protocol population*) = populacija po protokolu; **ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje

Uznappedovali karcinom želuca

Podaci iz faze III multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca (ML17032). U tom je ispitivanju 160 bolesnika slučajnim odabirom liječeno kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi pauza od 7 dana) i cisplatinom (80 mg/m² u obliku dvosatne infuzije svaka 3 tjedna). Ukupno 156 bolesnika randomizirano je za liječenje s 5-FU (800 mg/m² dnevno, kontinuirana infuzija od prvog do petog dana svaka tri tjedna) i cisplatinom (80 mg/m² u obliku dvosatne infuzije 1. dan, svaka 3 tjedna). Kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom nije bio inferioran kombinaciji 5-FU i cisplatina s obzirom na PFS u analizi prema protokolu (omjer hazarda 0,81; 95 % CI 0,63 do 1,04). Medijan PFS iznosio je 5,6 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatina) naspram na 5,0 mjeseci (kombinacija 5-FU i cisplatina). Omjer hazarda za trajanje preživljenja (ukupno preživljenje) bio je sličan omjeru hazarda PFS (omjer hazarda 0,85; 95 % CI 0,64 do 1,13). Medijan preživljenja iznosio je 10,5 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatina) u odnosu na 9,3 mjeseca (kombinacija 5-FU i cisplatina).

Podaci iz faze III randomiziranog, multicentričnog ispitivanja provedenog radi usporedbe kapecitabina s 5-FU i oksiplatina s cisplatinom u bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca (REAL-2). U to je ispitivanje slučajnim odabirom uključeno 1002 bolesnika u faktorijalnom dizajnu 2 x 2 u jednu od sljedeće 4 skupine:

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

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

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

Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i uznapredovali karcinom želuca: metaanaliza

Metaanaliza šest kliničkih ispitivanja (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podržava zamjenu 5-FU kapecitabinom u monoterapiji i kombiniranoj terapiji karcinoma probavnog sustava. Analiza združenih podataka obuhvatila je 3097 bolesnika liječenih protokolima koji su sadržavali kapecitabin i 3074 bolesnika liječenih protokolima koji su sadržavali 5-FU. Medijan ukupnog vremena preživljenja iznosio je 703 dana (95 % CI: 671; 745) u bolesnika liječenih protokolima koji su sadržavali kapecitabin i 683 dana (95 % CI: 646; 715) u bolesnika liječenih protokolima koji su sadržavali 5-FU. Omjer hazarda za ukupno preživljenje bio je 0,94 (95 % CI: 0,89; 1,00, $p = 0,0489$), što pokazuje da protokoli koji sadrže kapecitabin nisu inferiorni u odnosu na protokole koji sadrže 5-FU.

Karcinom dojke

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

Podaci dobiveni iz faze III jednog multicentričnog, randomiziranog i kontroliranog kliničkog ispitivanja podržavaju uporabu kapecitabina u kombinaciji s docetakselom u liječenju bolesnica s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspješne citotoksične kemoterapije koja je uključivala antracikline. U tom je ispitivanju slučajnim odabirom 255 bolesnica liječeno kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednotjedna pauza i 75 mg/m² docetaksela u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna). Samo docetaksel (100 mg/m² u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna) primalo je slučajnim odabirom 256 bolesnica. Preživljenje je bilo veće u skupini koja je liječena kombinacijom kapecitabina i docetaksela ($p = 0,0126$). Medijan preživljenja iznosio je 442 dana (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 352 dana (samo docetaksel). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (procjena istraživača) iznosio je 41,6 % (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 29,7 % (samo docetaksel), $p = 0,0058$. Vrijeme do progresije bolesti bilo je duže u skupini koja je liječena kombinacijom kapecitabina i docetaksela ($p < 0,0001$). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 186 dana (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 128 dana (samo docetaksel).

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

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

Sve indikacije

Metaanaliza 14 kliničkih ispitivanja sa više od 4700 bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom ili kapecitabinom u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama (karcinom kolona, kolorektalni karcinom, uznapredovali karcinom želuca i karcinom dojke), je pokazala da bolesnice koje su liječene kapecitabinom, a koje su razvile HFS, imaju duži period ukupnog preživljenja u usporedbi s bolesnicama koje nisu razvile HFS: medijan ukupnog preživljenja iznosio je 1100 dana (95 % CI 1007; 1200) u usporedbi s 691 danom (95 % CI 638; 754) s omjerom hazarda od 0,61 (95 % CI 0,56; 0,66).

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Kombinirana terapija

U fazi I kliničkih ispitivanja u kojima se ocjenjivao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela i obratno nije se pokazao nikakav učinak kapecitabina na farmakokinetiku

docetaksela ili paklitaksela ($C_{\max}$ i AUC) niti je utvrđen učinak docetaksela ili paklitaksela na farmakokinetiku 5'-DFUR.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

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

Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije zbog jetrenih metastaza

Prema ispitivanjima farmakokinetike u bolesnika s karcinomom koji su imali blago do umjereno narušenu funkciju jetre zbog jetrenih metastaza, bioraspoloživost kapecitabina i izloženost 5-FU mogu biti veći u usporedbi s bolesnicima koji nemaju narušenu funkciju jetre. Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem bubrežne funkcije

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

Starije osobe

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

Faktori etničke pripadnosti

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Dvogodišnjim ispitivanjem kancerogenosti na miševima nije dokazana kancerogenost kapecitabina.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza, bezvodna
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
hipromeloza (e464)
magnezijev stearat (E572)

Ovojnica tablete

Kapecitabin medac 150 mg filmom obložene tablete

hipromeloza (e464)
talk
titanijev dioksid (e171)
željezov oksid, crveni (e172)
željezov oksid, žuti (E172)

Kapecitabin medac 500 mg filmom obložene tablete

hipromeloza (e464)
talk
titanijev dioksid (e171)
željezov oksid, crveni (e172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri.

Veličine pakiranja: 28, 30, 56, 60, 84, 112 ili 120 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je pridržavati se postupaka za sigurno rukovanje citotoksičnim lijekovima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

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

EU/1/12/802/001-007
EU/1/12/802/029-035

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenoga 2012
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. lipnja 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANA UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA S BLISTEROM****1. NAZIV LIJEKA**

Kapecitabin medac 150 mg filmom obložene tablete
kapecitabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
112 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

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

EU/1/12/802/001-007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Kapcitabin medac 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Kapcitabin medac 150 mg tablete
kapcitabin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA S BLISTEROM****1. NAZIV LIJEKA**

Kapecitabin medac 500 mg filmom obložene tablete
kapecitabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

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

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložene tablete

28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
112 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitati Uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) (AKO JE POTREBNO)**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Njemačka

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

EU/1/12/802/029-035

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Kapcitabin medac 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Kapcitabin medac 500 mg tablete
kapcitabin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

medac GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kapecitabin medac 150 mg filmom obložene tablete

Kapecitabin medac 500 mg filmom obložene tablete

kapecitabin

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi:

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

1. Što je Kapecitabin medac i za što se koristi

Kapecitabin medac pripada skupini lijekova pod nazivom „citostatici“, koji zaustavljaju rast stanica raka. Kapecitabin medac sadrži kapecitabin, koji sam po sebi nije citostatik. Tek nakon što se apsorbira u organizmu, mijenja se u djelatni lijek protiv raka (više u tumorskom tkivu nego u zdravom tkivu).

Kapecitabin medac se koristi za liječenje raka debelog crijeva, završnog dijela debelog crijeva, želuca ili dojke.

Nadalje, Kapecitabin medac se koristi za sprječavanje nove pojave raka debelog crijeva nakon što je rak u potpunosti kirurški uklonjen.

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Kapecitabin medac

Nemojte uzimati Kapecitabin medac

- ako ste alergični na kapecitabin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Morate obavijestiti svog liječnika ako znate da ste alergični ili preosjetljivi na ovaj lijek,
- ako ste prethodno imali teške reakcije na liječenje fluoropirimidinom (skupinom lijekova protiv raka poput fluorouracila),
- ako ste trudni ili ako dojite,
- ako imate vrlo nizak broj leukocita ili trombocita u krvi (leukopenija, neutropenija ili trombocitopenija),
- ako imate tešku bolest jetre ili bubrega,
- ako znate da nemate nikakvu aktivnost enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD-a) (potpun nedostatak DPD-a),
- ako se liječite ili ste se u zadnja 4 tjedna liječili brivudinom u klopri liječenja herpes zoster (vodene kozice ili herpes zoster).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Kapecitabin medac

- ako znate da imate djelomičan nedostatak aktivnosti enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD),
- ako neki član Vaše obitelji ima djelomičan ili potpun nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD),
- ako imate bolesti jetre ili bubrega,
- ako imate ili ste imali srčanih tegoba (primjerice nepravilan srčani ritam ili bolove u prsnoj koži, čeljusti ili leđima uzrokovane fizičkim naporom ili otežanim dotokom krvi u srce),
- ako imate bolest mozga (primjerice karcinom koji se proširio na mozak) ili oštećenje živaca (neuropatija),
- ako imate poremećaj razine kalcija (potvrđeno krvnim testovima),
- ako imate šećernu bolest,
- ako ne možete zadržati hranu ili vodu u Vašem tijelu usljed jake mučnine ili povraćanja,
- ako imate proljev,
- ako ste dehidrirali,
- ako imate poremećaj u ravnoteži iona u Vašoj krvi (neravnoteža elektrolita, uočeno u testovima),
- ako ste ranije imali očnih tegoba jer će Vam možda biti potrebna dodatna kontrola očiju,
- ako imate tešku kožnu reakciju.

Nedostatak DPD-a

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

Djeca i adolescenti

Kapecitabin medac nije namijenjena za primjenu u djece i adolescenata. Nemojte davati lijek Kapecitabin medac djeci i adolescentima.

Drugi lijekovi i Kapecitabin medac

Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

To je vrlo važno jer istovremeno uzimanje više lijekova može pojačati ili oslabiti njihov učinak.

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

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

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

- lijekove za giht (alopurinol),
- lijekove protiv zgrušavanja krvi (kumarin, varfarin),
- lijekove protiv epilepsije ili tremora (fenitoin),
- interferon alfa,
- terapiju zračenjem i određene lijekove za liječenje karcinoma (folnu kiselinu, oksaliplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan),
- lijekove za liječenje nedostatka folatne kiseline.

Kapecitabin medac s hranom i pićem

Kapecitabin medac trebate uzeti najkasnije 30 minuta nakon jela.

Trudnoća i dojenje

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

Ne smijete uzimati Kapecitabin medac ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Ako uzimate Kapecitabin medac, ne smijete dojititi tijekom liječenja i još 2 tjedna nakon posljednje doze.

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate Kapecitabin medacu možete osjećati omaglicu, mučninu ili umor. Stoga postoji mogućnost da Kapecitabin medaca utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Kapecitabin medac sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

Kapecitabin medac sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Kapecitabin medac

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kapecitabin medac smije propisivati samo liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv karcinoma.

Liječnik će Vam propisati dozu i protokol liječenja koji je najučinkovitiji za Vas. Doza Kapecitabin medaca ovisi o Vašoj tjelesnoj površini, a ona se izračunava na temelju Vaše visine i težine.

Uobičajena doza za odrasle iznosi 1250 mg/m² tjelesne površine i uzima se dvaput dnevno (ujutro i navečer). Ovdje su navedena dva primjera: osoba čija tjelesna težina iznosi 64 kg, a visina 1,64 m, ima tjelesnu površinu od 1,7 m² te mora uzimati 4 tablete od 500 mg i 1 tabletu od 150 mg dvaput dnevno. Osoba čija tjelesna težina iznosi 80 kg, a visina 1,80 m ima tjelesnu površinu od 2,00 m² te mora uzimati 5 tableta od 500 mg dvaput dnevno.

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

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

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

Kapecitabin medac tablete se uobičajeno uzimaju 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze (bez uzimanja tableta). To razdoblje od 21 dana smatra se jednim ciklusom liječenja.

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

Ako uzmete više Kapecitabina medac nego što ste trebali

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

Možete razviti sljedeće nuspojave ako uzmete više kapecitabina nego što ste trebali: mučnina, proljev, upala ili ulceracija želuca ili usta, bol ili krvarenje iz crijeva ili želuca ili depresija koštane srži (smanjenje broja određenih krvnih stanica). Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko osjetite išta od navedenog.

Ako ste zaboravili uzeti Kapecitabin medac

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

Ako prestanete uzimati Kapecitabin medac

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

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite s liječniku ili ljekarniku.

4. MOGUĆE NUSPOJAVE

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

PRESTANITE odmah uzimati Kapecitabin medac i obratite se liječniku ako se pojave neki od ovih simptoma:

- **proljev:** ako se pražnjenje crijeva poveća za 4 ili više pražnjenja u usporedbi s normalnim svakodnevnim pražnjenjem crijeva ili ako imate proljev noću.
- **povraćanje:** ako povratite više od jednom u 24 sata.
- **mučnina:** ako izgubite apetit, a količina hrane koju svakodnevno konzumirate znatno je manja nego inače.
- **stomatitis:** osjećate li bol, crvenilo, oteklinu ili imate rane u ustima i/ili grlu.
- **kožna reakcija na šakama i stopalima:** ako osjećate bol, imate otečene i crvene šake i/ili stopala.
- **vrućica:** ako imate temperaturu od 38 °C ili više.
- **infekcija:** ako imate znakove infekcije uzrokovane bakterijama, virusima ili drugim organizmima.
- **bol u prsnoj koži:** ako osjetite bol u sredini prsnog koša, osobito ako se pojavi tijekom vježbanja.
- **Stevens-Johnsonov sindrom:** ako dobijete bolan crveni ili ljubičasto-crveni osip koji se širi i počnu se javljati mjehurići i/ili druga oštećenja na sluznici (npr. u ustima i na usnicama), osobito ako ste ranije bili osjetljivi na svjetlost ili imali infekcije dišnog sustava (npr. bronhitis) i/ili vrućicu.
- **Angioedem:** odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma jer će Vam možda biti potrebno hitno liječenje: oticanje – uglavnom lica, usana, jezika ili grla koje otežava gutanje ili disanje, svrbež i osipi. To može biti znak angioedema.

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

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

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

Uz prethodno navedene, kada se Kapecitabin medac primjenjuje samostalno, vrlo česte nuspojave koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba su:

- bol u trbuhu
- osip, suha koža ili svrbež
- umor
- gubitak apetita (anoreksija)

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

Ostale nuspojave su:

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjenje broja bijelih ili crvenih krvnih stanica (u krvnim pretragama)
- dehidracija, gubitak tjelesne težine
- nesanica (insomnija), depresija
- glavobolja, pospanost, omaglica, abnormalni osjeti na koži (utrnulost ili osjećaj trnaca), promjene u okusu
- iritacija oka, pojačano suzenje, crvenilo oka (konjunktivitis)
- upala vena (tromboflebitis)
- nedostatak zraka, krvarenje iz nosa, kašalj, curenje nosa
- različite vrste herpes infekcija
- infekcije pluća ili dišnog sustava (primjerice pneumonija ili bronhitis)
- krvarenje iz želuca, zatvor, bol u gornjem dijelu trbuha, loša probava, pojačani vjetrovi, suhoća usta
- osip na koži, gubitak kose (alopecija), crvenilo kože, suha koža, svrbež (pruritus), promjenaboje kože, gubitak kože, upala kože, poremećaji noktiju
- bol u zglobovima ili udovima (ekstremitetima), prsnom košu ili leđima
- vrućica, oticanje u udovima, osjećaj bolesti
- problemi s jetrenom funkcijom (uočeno krvnim pretragama) te povećanje bilirubina u krvi (izlučuje ga jetra)

Manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcija krvi, infekcija mokraćnih puteva, infekcija kože, infekcija nosa i grla, gljivične infekcije (uključujući one u usnoj šupljini), gripa, gastroenteritis, apsces zuba
- kvržice po koži (lipomi)
- pad broja krvnih stanica uključujući trombocite, razrjeđivanje krvi (uočeno testovima)
- alergija
- dijabetes, pad kalija u krvi, malnutricija, povećani trigliceridi
- stanje zbunjenosti, napadaji panike, deprimirano raspoloženje, smanjen libido
- poteškoće u govoru, oštećena memorija, gubitak koordinacije pokreta, poremećaj ravnoteže, nesvjestica, oštećenje živca (neuropatija) i problemi s osjetom
- zamućen ili dvosruki vid
- vrtoglavica, bol u uhu
- nepravilni srčani otkucaji i palpitacije (aritmije), bol u prsima i srčani udar (infarkt)
- krvni ugrušci u dubokim venama, visok ili nizak tlak, navale vrućine, hladni udovi (ekstremiteti), ljubičaste mrlje na koži
- krvni ugrušci u venama pluća (plućna embolija), kolabirana pluća, iskašljavanje krvi, astma, nedostatak zraka pri naporu
- opstrukcija crijeva, nakupljanje tekućine u abdomenu, upala tankog ili debelog crijeva, želuca ili jednjaka, bol u donjem dijelu trbuha, nelagoda u trbuhu, žgaravica (povrat hrane iz želuca), krv u stolici
- žutica (žuta boja kože ili bjeloočnica)

- vrijedovi i mjehurići na koži, reakcije kože na sunčevu svjetlost, crvenilo dlanova, oticanje ili bol na licu
- oticanje ili ukočenost zglobova, bol u kostima, slabost ili ukočenost mišića
- nakupljanje tekućine u bubrezima, učestalo mokrenje tijekom noći, inkontinencija, krv urinu, porast kreatinina u krvi (znak poremećene funkcije bubrega)
- neuobičajeno krvarenje iz vagine
- oticanje (edem), zimica i tresavica

Neke od ovih nuspojava češće su kad se kapecitabin koristi u kombinaciju s drugim lijekovima za liječenje karcinoma. Druge nuspojave uočene u ovom okruženju su sljedeće:

Često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)

- smanjenje natrija, magnezija ili kalcija u krvi, porast razine šećera u krvi
- bol u području živca
- zvonjava ili zujanje u ušima (tinitus), gubitak sluha
- upala vena
- štucavica, promjene u glasu
- bol ili izmijenjeni/abnormalni osjet u ustima, bol u čeljusti
- znojenje, noćno znojenje
- spazam mišića
- poteškoće u mokrenju, krv ili proteini u mokraći
- stvaranje modrica ili reakcije na mjestu injekcije (uzrokovane lijekovima koji se daju injekcijom u isto vrijeme)

Rijetko (može se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- angioedem (oticanje, uglavnom lica, usana, jezika ili grla, svrbež i osipi)
- sužavanje ili blokada suznog kanala (stenoza lakrimalnog duktusa)
- zatajenje jetre
- upala koja dovodi do poremećaja funkcije ili blokade lučenja žuči (kolestatski hepatitis)
- specifične promjene u elektrokardiogramu (produljenje QT segmenta)
- određene vrste aritmija (uključujući ventrikularnu fibrilaciju, *torsade de pointes* i bradikardiju)
- upala oka koja uzrokuje bol u očima i moguće tegobe s vidom
- upala kože koja uzrokuje crvene ljuskave mrlje, a posljedica je bolesti imunološkog sustava

Vrlo rijetko (može se javiti u do 1 na 10 000 osoba koje primaju lijek):

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati Kapecitabin medac

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti” ili „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kapecitabin medac sadrži

- Djelatna tvar je kapecitabin.

Jedna 150 mg filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

Jedna 500 mg filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

- Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete: bezvodna laktoza, umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza (E464), mikrokristalična celuloza (E460), magnezijev stearat (E572) – vidjeti dio 2 „Kapecitabin medac sadrži laktozu“.

Ovojnica tablete:

Kapecitabin medac 150 mg filmom obložene tablete

Ovojnica tablete: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), talk.

Kapecitabin medac 500 mg filmom obložene tablete

Ovojnica tablete: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), talk.

Kako Kapecitabin medac izgleda i sadržaj pakiranja

Kapecitabin medac 150 mg filmom obložene tablete

Tableta svijetle boje breskve, duguljastog oblika, bikonveksna, s oznakom „150” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Kapecitabin medac 500 mg filmom obložene tablete

Tableta boje breskve, duguljastog oblika, bikonveksna, s oznakom „500” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Kapecitabin medac dostupan je u blister pakiranjima (aluminij/aluminij).

Jedno pakiranje sadrži 28, 30, 56, 60, 84, 112 ili 120 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za kapecitabin, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature koji pokazuju da je oštećena funkcija bubrega povezana s povišenim razinama uracila u krvi, što može dovesti do postavljanja pogrešne dijagnoze nedostatka DPD-a te posljedično do hipodoziranja kapecitabina, PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže kapecitabin.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za kapecitabin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kapecitabin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.