

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Kapecitabin SUN 150 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

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

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20,69 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Kapecitabin SUN 150 mg filmom obložene tablete su ovalne, bikonveksne tablete, svijetle boje breskve, veličine 11,5 mm x 5,7 mm, s oznakom '150' s jedne strane i bez oznake s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kapecitabin je indiciran za adjuvantno liječenje bolesnika nakon operacije karcinoma debelog crijeva stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 5.1).

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

Kapecitabin je indiciran u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji s platinskim spojem (vidjeti dio 5.1).

Kapecitabin je u kombinaciji s docetakselom (vidjeti dio 5.1) indiciran u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije antraciklinima. Kapecitabin je također indiciran kao monoterapija u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha kemoterapijskog liječenja kombinacijom taksana i antraciklina ili u slučajevima u kojima daljnje liječenje antraciklinima nije indicirano.

4.2 Doziranje i način primjene

Kapecitabin 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 od 1250 mg/m² i 1000 mg/m² navedeni su u Tablici 1, odnosno Tablici 2.

Doziranje

Preporučeno doziranje (vidjeti dio 5.1):

Monoterapija

Karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom i karcinom dojke

Preporučena početna doza kapecitabina primijenjenog kao monoterapija u adjuvantnom liječenju

karcinoma debelog crijeva, liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m² i uzima se dvaput dnevno (ujutro i navečer; što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m²) tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze, tj. neuzimanja lijeka. Preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III je ukupno 6 mjeseci.

Kombinirana terapija

Karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom i karcinom želuca

U kombiniranoj terapiji preporučenu početnu dozu kapecitabina potrebno je smanjiti na 800 – 1000 mg/m² i uzimati dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze ili na 625 mg/m² dvaput dnevno pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni (vidjeti dio 5.1). Kada se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom, preporučena početna doza je 800 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze uz primjenu irinotekana u dozi od 200 mg/m² 1. dana. Primjena bevacizumaba u kombiniranoj terapiji ne utječe na početnu dozu kapecitabina. U bolesnika koji uzimaju kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom, potrebno je prije primjene cisplatina provesti premedikaciju kako bi se održala 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 antiemetikima u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka za oksaliplatin. U bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja je 6 mjeseci.

Karcinom dojke

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

Izračuni doze kapecitabina

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

	Doza od 1250 mg/m ² (dvaput dnevno)				
	Puna doza 1250 mg/m ²	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima se ujutro i navečer)		Smanjena doza (75%) 950 mg/m ²	Smanjena doza (50%) 625 mg/m ²
Tjelesna površina (m ²)	Doza po jednoj primjeni (mg)	150 mg	500 mg	Doza po jednoj primjeni (mg)	Doza po jednoj primjeni (mg)
≤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

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

Prilagodba doze 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)

Stupnjevi toksičnosti*	Promjene doze tijekom ciklusa liječenja	Prilagodba doze u sljedećem ciklusu/dozi (% početne doze)
• Stupanj 1	Zadržati istu dozu	Zadržati istu dozu
• Stupanj 2		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	100%
-2. pojavljivanje		75%
-3. pojavljivanje		50%
-4. pojavljivanje	Liječenje trajno obustaviti	Nije primjenjivo
• Stupanj 3		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	75%
-2. pojavljivanje		50%
-3. pojavljivanje		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 (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, (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute), verzija 4.0. Za sindrom šaka-stopalo i hiperbilirubinemiju vidjeti dio 4.4.

Hematologija

Bolesnike s početnim brojem neutrofila $<1,5 \times 10^9/l$ i/ili brojem trombocita $<100 \times 10^9/l$ ne bi trebalo liječiti kapecitabinom. Ako neplanirane laboratorijske pretrage tijekom ciklusa liječenja pokazu 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 (lijeкова).

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 (liječkove).

Prilagodba doze u posebnim populacijama bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena kapecitabina je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatinina manji od 30 ml/min [prema Cockcroft Gaultovoj formuli]). Incidencija nuspojava 3. i 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatinina $30\text{--}50 \text{ ml/min}$) 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/m^2 . U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije na početku liječenja nije potrebno smanjenje početne doze ako ona iznosi 1000 mg/m^2 . U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (početnim klirensom kreatinina $51\text{--}80 \text{ ml/min}$) nije potrebna prilagodba početne doze. Pažljivo praćenje i odgovarajući prekid liječenja preporučuju se u slučaju bolesnika koji razviju nuspojave 2., 3. ili 4. stupnja tijekom liječenja, nakon čega slijedi prilagodba daljnjih doza kako je navedeno u Tablici 3. Ako se izračunati klirens kreatinina smanji tijekom liječenja ispod 30 ml/min liječenje kapecitabinom treba prekinuti. Preporuke o prilagodbi doziranja u slučaju oštećenja bubrežne funkcije odnose se i na monoterapiju i na kombiniranu primjenu (vidjeti ispod odjeljak „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/m^2 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/m^2 dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene kapecitabina u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji karcinoma debelog crijeva, kolorektalnog karcinoma, karcinoma želuca i karcinoma dojke.

Način primjene

Kapecitabin SUN tablete moraju se progutati s vodom najkasnije 30 minuta nakon obroka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na kapecitabin, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na fluorouracil.
- Prethodne teške i neočekivane nuspojave na fluoropirimidinsku terapiju.
- Bolesnici s poznatim deficitom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4).
- Trudnoća i dojenje.
- Bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom.
- Bolesnici s teškim oštećenjem jetre.
- Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).
- Liječenje sorivudinom ili njegovim kemijskim analozima, poput brivudina (vidjeti dio 4.5).
- Ako postoje kontraindikacije za bilo koji od lijekova koji se primjenjuju u kombiniranom liječenju, taj se lijek ne smije primjenjivati.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

Dehidracija. Dehidraciju treba spriječiti ili korigirati čim se pojavi. Bolesnici s anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem ili proljevom podložni su brzom dehidraciji. Dehidracija može izazvati akutno zatajenje bubrega, osobito u bolesnika s otprije kompromitiranom bubrežnom funkcijom ili kada se kapecitabin daje istodobno s poznatim nefrotoksičnim lijekovima. Akutno zatajenje bubrega kao posljedica dehidracije može biti smrtonosno. Ako se razvije dehidracija 2. stupnja (ili višeg), potrebno je odmah prekinuti liječenje kapecitabinom i nadoknaditi tekućinu.

Liječenje ne bi trebalo ponovno započeti dok se bolesnik ne rehidrira i dok uzroci dehidracije ne budu uklonjeni ili pod kontrolom. Ukoliko je potrebno, dozu treba prilagoditi ovisno o nuspojavi (vidjeti dio 4.2).

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

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

Sindrom šaka-stopalo 3. stupnja očituje se vlažnim ljuštenjem, ulceriranjem, pojavom mjehurića i jakim boli u šakama i/ili stopalima i/ili izraženim tegobama koje uzrokuju radnu nesposobnost bolesnika i onemogućavaju njegove svakodnevne aktivnosti. Ako se razvije sindrom šaka-stopalo 2. ili 3. stupnja liječenje kapecitabinom mora se prekinuti do povlačenja tegoba ili smanjenja njihovog intenziteta na 1. stupanj. Ako se nakon sindroma šaka-stopalo 3. stupnja nastavlja liječenje kapecitabinom, dozu je potrebno smanjiti. Kad se kapecitabin i cisplatin primjenjuju u kombinaciji, ne preporučuje se uzimanje vitamina B6 (piridoksin) za simptomatsko liječenje ili sekundarnu profilaksu sindroma šaka-stopalo jer postoje izvješća da se tako može smanjiti djelotvornost cisplatina. Postoje dokazi o tome da je deksapantenol djelotvoran za profilaksu sindroma šaka-stopalo u bolesnika liječenih kapecitabinom.

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

Hipokalcijemija ili hiperkalcijemija. Tijekom liječenja kapecitabinom zabilježena je pojava hipokalcijemije ili hiperkalcijemije. Pozornost se mora obratiti na bolesnike s već postojećom hipokalcijemijom ili hiperkalcijemijom (vidjeti dio 4.8).

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

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

Antikoagulacijska terapija derivatima kumarina. Tijekom ispitivanja interakcije s jednokratnom dozom varfarina uočeno je znatno povećanje površine ispod krivulje (AUC) (+57%) S-varfarina. Ovi rezultati 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 (INR ili protrombinsko vrijeme) i u skladu s njim prilagoditi dozu antikoagulanasa (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje jetre. Budući da nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem jetre, primjenu kapecitabina treba pomno nadzirati u bolesnika s blago do umjereno narušenom funkcijom jetre, bez obzira na to ima li bolesnik ili ne jetrene metastaze. Primjenu kapecitabina treba prekinuti ako uzimanje lijeka izazove povećanje vrijednosti bilirubina $>3,0 \times$ 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. i 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u usporedbi s ukupnom populacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Deficit dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). U rijetkim je slučajevima neočekivana jaka toksičnost (npr. stomatitis, proljev, neutropenija i neurotoksičnost) povezana s primjenom 5-FU pripisana nedostatnoj aktivnosti DPD-a. Stoga se ne može isključiti povezanost između smanjenih razina DPD-a i pojačanih, potencijalno smrtonosnih toksičnih učinaka 5-FU.

Bolesnici s poznatim deficitom DPD-a ne smiju se liječiti kapecitabinom (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s neprepoznatim deficitom DPD-a liječenih kapecitabinom može doći do po život opasne toksičnosti koja se manifestira kao akutno predoziranje (vidjeti dio 4.9). U slučaju akutne toksičnosti 2.-4. stupnja liječenje se mora odmah prekinuti dok se uočena toksičnost ne povuče. Treba razmotriti trajnu obustavu lijeka na temelju kliničke procjene nastupa, trajanja i težine opažene toksičnosti.

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

Teške kožne reakcije. Kapecitabin može potaknuti razvoj teških kožnih reakcija poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Primjenu 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 laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

Interakcije s drugim lijekovima

Supstrati izoenzima 2C9 citokroma P-450: Osim s varfarinom, nisu provedena formalna ispitivanja interakcije lijekova između kapecitabina i drugih supstrata CYP2C9. Potrebno je oprez kada se kapecitabin primjenjuje istodobno sa supstratima 2C9 (npr. s fenitoinom). Vidjeti interakcije s kumarinskim antikoagulantima 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 antikoagulantima, 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 antikoagulantima.

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/folna kiselina: ispitivanje kombinirane primjene kapecitabina i folinatne kiseline pokazalo je da folijatna kiselina nema većeg utjecaja na farmakokinetiku kapecitabina i njezinih metabolita. Međutim folijatna kiselina djeluje na farmakodinamiku kapecitabina te njezina toksičnost može biti povećana folinatnom kiselinom: najveća podnošljiva doza (MTD – Maximum tolerated

dose) kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a 2000 mg/m² dnevno kad se kapecitabin daje u kombinaciji s folinatnom kiselinom (30 mg oralno dvaput dnevno). Povećana toksičnost može biti važna pri prelasku s 5-FU/LV na protokole koji sadrže kapecitabin. To može biti važno i kod primjene nadomjestaka folne kiseline zbog deficijencije folata, s obzirom na sličnost između folinatne i folne kiseline.

Sorivudin i analozi: u literaturi je opisana klinički značajna interakcija između sorivudina i 5-FU, koja proizlazi iz inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze sorivudinom. Ta interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina, može biti smrtonosna. Stoga se kapecitabin ne smije primjenjivati sa sorivudinom ili njemu kemijski srodnim analogima, kao što je brivudin (vidjeti dio 4.3). Nakon terapije sorivudinom ili njegovim kemijskim analogima, kao što je brivudin, mora proći najmanje 4 tjedna prije početka liječenja kapecitabinom.

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'-DFCR) u plazmi. Na ostala 3 glavna metabolita (5'-DFUR, 5-FU i FBAL) nije bilo učinka.

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

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

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

Oksaliplatin: kod primjene kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom nisu uočene klinički značajne razlike u izloženosti kapecitabinu ili njegovim metabolitima, 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. Tijekom liječenja se mora primjenjivati u činkovita metoda kontracepcije.

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 u ljudi. U mlijeku mišica u fazi laktacije nađena je znatna količina kapecitabina i njegovih metabolita. Dojenje treba prekinuti dok traje liječenje kapecitabinom.

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 do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kapecitabin može uzrokovati omaglicu, umor i mučninu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil kapecitabina se temelji na podacima od preko 3000 bolesnika koji su liječeni kapecitabinom kao monoterapijom ili kapecitabinom kao dijelom različitih kemoterapijskih protokola, u različitim indikacijama. Ukupni sigurnosni profili monoterapije kapecitabinom su usporedivi u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, metastatskim kolorektalnim karcinomom i adjuvantno liječenih bolesnika s karcinomom debelog crijeva. Vidjeti dio 5.1 radi detalja o najvažnijim 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 trbuhu, stomatitis), sindrom šaka-stopalo (palmarno-plantarna eritrodizestezija), umor, astenija, anoreksija, kardiotsičnost, pogoršanje bubrežne funkcije kod bolesnika s prethodnim oštećenjem bubrežne funkcije i tromboza/embolija.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave na lijek koje je naveo ispitivač kao 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 pri različitim indikacijama.

Za klasifikaciju nuspojava prema učestalosti koriste se sljedeće oznake: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). 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 na lijek 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 po 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>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	-	-	lipom	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	-	neutropenija, anemija	febrilna neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija, povišen INR/produljeno protrombinsko vrijeme	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	-	-	preosjetljivost	
<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, smanjen libido	
<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), <i>keratitis punctata</i> (rijetko)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	-	vertoglavica, bol u uhu	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju medicinski značajnima</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Srčani poremećaji</i>	-	-	nestabilna angina, angina pectoris, ishemija miokarda, fibrilacija atrija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije	fibrilacija ventrikula (rijetko), produljenje QT-intervalu (rijetko), Torsade de pointes (rijetko), bradikardija, vazospazam (rijetko)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	-	tromboflebitis	duboka venska tromboza hipertenzija, petehije, hipotenzija, navale vrućine, periferna hladnoća	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	-	dispneja, epistaksa, kašalj, rinoreja	plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza, astma, astma, dispneja pri naporu	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	proljevi, povraćanje, mučnina, stomatitis, bol u trbuhu	gastrointestinalno krvarenje, konstipacija, bol u gornjem dijelu trbuha, dispepsija, flatulencija, suha usta	opstrukcija rada crijeva, ascites, enteritis, gastritis disfagija, bol u donjem dijelu abdomena, ezofagitis, nelagoda u abdomenu, gastroezofagealni refluks, kolitis, krv u stolici	
<i>Poremećaji jetre i žuč</i>	-	hiperbilirubinemija, odstupanja u testovima jetrene funkcije	žutica	zatajenje jetre (rijetko), kolestatski hepatitis (rijetko)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	sindrom palmarno-planarne eritrodizestezije	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 ("radiation recall")	kožni lupus eritematozus (rijetko), teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize (vrlo rijetko) (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	-	bol u 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 prsima	edemi, zimica, bolest nalik gripi, tresavica, povišena tjelesna temperatura	

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 (u literaturi i/ili odgovarajućim Sažecima opisa svojstava lijeka).

Neke od nuspojava su reakcije koje se često vidaju pri primjeni kombinacijskog lijeka (npr. periferna senzorna neuropatija kod docetaksela ili oksaliplatinu, 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, disestezija, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, disgeuzija, glavobolja	neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosjetljivosti, hipoestezija	
<i>Poremećaji oka</i>	pojačano suzenje	poremećaji vida, suhoća oka, bol u oku, oštećenje vida, zamagljen vid	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	tinitus, oslabljen sluh	
<i>Srčani poremećaji</i>	-	fibrilacija atrijska, ishemija miokarda/infarkt	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	edem donjih udova, hipertenzija, ⁺ embolija i tromboza	crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija, hipertenzivna kriza, navale vrućine, flebitis	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	grlobolja, dizestezijska ždrijela	štucaica, faringolaringealna bol, disfonija	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, dispepsija	krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, ulceracije usne šupljine, gastritis, distenzija abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u usnoj šupljini, disfagija, rektalno krvarenje, bol u donjem dijelu abdomena, oralna dizestezijska, oralna parestezijska, oralna hipoestezijska, neugodan osjećaj u abdomenu	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	-	poremećena funkcija jetre	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	alopecija, promjene na noktima	hiperhidroza, eritematozni osip, urtikarija, noćno znojenje	
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	bol u mišićima, bol u zglobovima, bol u ekstremitetima	bol u čeljusti, spazmi mišića, trizmus, slabost mišića	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	-	hematurija, proteinurija, snižen klirens kreatinina, 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 prsnom košu, bolest slična gripi, ⁺ vrućica, reakcije na infuziju, reakcije na mjestu injiciranja, bol na mjestu davanja infuzije, bol na mjestu injiciranja	
<i>Ozljede, otrovanja i proceduralne komplikacije</i>		kontuzija	

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

Iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Sljedeće dodatne ozbiljne nuspojave su primijećene tijekom izloženosti nakon stavljanja lijeka u promet:

Opis odabranih nuspojava

Sindrom šaka-stopalo (vidjeti dio 4.4)

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

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

Proljev (vidjeti dio 4.4)

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

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%.

Posebne populacije bolesnika

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 zajedno ženski spol statistički značajno povezan s povećanim rizikom razvoja sindroma šaka-stopalo i proljeva te sa smanjenim rizikom razvoja neutropenije.

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, antimetaboliti, pirimidinski analozi, ATK oznaka: L01BC06

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

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

Učinci gubitka DNK i RNK najuočljiviji su na onim stanicama koje se najbrže dijele i koje brže metaboliziraju 5-FU.

Karcinom debelog crijeva i kolorektalni karcinom

Monoterapija kapecitabinom u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva

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

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III (Dukes C) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom debelog crijeva (ispitivanje NO16968). U tom ispitivanju slučajnim odabirom 944 bolesnika liječeno je kapecitabinom u 3-tjednim ciklusima tijekom 24 tjedna (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi jednodnevna pauza) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m² u intravenskoj infuziji kroz 2 sata prvog dana ciklusa, svaka 3 tjedna); 942 bolesnika randomizirano je za liječenje bolusom 5-FU i leukovorinom. Primarnom analizom preživljenje 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 rizika od smrti. Petogodišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 78% za XELOX nasuprot 74% za 5-FU/LV. Podaci o djelotvornosti temelje se na medijanu vremena praćenja od 59 mjeseci za ukupno preživljenje i 57 mjeseci za preživljenje bez znakova bolesti. Stopa prekida terapije zbog nuspojava bila je viša u skupini koja je primala XELOX protokol (21%) u usporedbi sa skupinom koja je primala 5-FU/LV monoterapiju (9%) u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje.

Monoterapija kapecitabinom u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci dobiveni iz dva jednako oblikovana, multicentrična, randomizirana i kontrolirana klinička ispitivanja faze III (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 i.v. i zatim 425 mg/m² 5-FU i.v. u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (prema prosudbi istraživača) bio je 25,7% (kapecitabin) nasuprot 16,7% (Mayo protokol), p < 0,0002.

Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 140 dana (kapecitabin) u odnosu na 144 dana (Mayo protokol). Medijan preživljenja iznosio je 392 dana (kapecitabin) u odnosu na 391 dan (Mayo protokol). Za sada nema podataka o usporedbi monoterapije kapecitabinom i kombinirane terapije u prvoj liniji liječenja kolorektalnoga karcinoma

Kombinirana terapija u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO 16966) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili s oksaliplatinom i bevacizumabom u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: prvog (inicijalnog) dijela u kojem je 634 bolesnika bilo randomizirano u dvije terapijske skupine: jedna skupina primala je XELOX protokol, a druga FOLFOX-4 protokol, i naknadnog 2x2 faktorialnog 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 i.v./2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka 2 tjedna
	leukovorin	200 mg/m ² i.v./2 sata	leukovorin prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna
	5-fluorouracil	i.v. bolus 400 mg/m ² , nakon kojeg slijedi 600 mg/m ² i.v./22 sata	i.v. bolus/infuzija 5-fluorouracila prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg i.v./30 – 90 min	prvog dana, prije FOLFOX-4 protokola, svaka 2 tjedna
XELOX ili XELOX i bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² i.v./2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka 3 tjedna
	kapecitabin	1000 mg/m ² oralno dvaput dnevno	kapecitabin oralno dvaput dnevno tijekom 2 tjedna (nakon čega slijedi 1 tjedan pauze)
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg i.v./30 – 90 min	prvog dana, prije XELOX protokola, svaka 3 tjedna
5-fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Utvrđeno je da liječenje XELOX protokolom nije inferiorno u odnosu na liječenje FOLFOX-4 protokolom kad se uspoređuje preživljenje bez progresije bolesti u populaciji pogodnih bolesnika i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti Tablicu 7). Rezultati ispitivanja također pokazuju da je XELOX protokol ekvivalentan FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 7). Usporedba XELOX protokola s bevacizumabom u odnosu na FOLFOX-4 protokol s bevacizumabom bila je unaprijed definirana istraživačka analiza. Kod usporedbe tih liječenih podgrupa, XELOX protokol s bevacizumabom bio je sličan FOLFOX-4 protokolu s bevacizumabom u pogledu preživljenja bez progresije bolesti (omjer 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 preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja nije potvrdila rezultate općenite analize preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja: omjer hazarda XELOX protokola u odnosu na FOLFOX-4 protokol iznosio je 1,24 s 97,5% CI 1,07 – 1,44. Iako analize osjetljivosti pokazuju da razlike u rasporedu protokola i odabiru vremena za procjenu tumorskog učinka utječu na analizu preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja, potpuno objašnjenje tog rezultata nije poznato.

Tablica 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 = populacija pogodnih bolesnika; **ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje

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

XELIRI protokol uspoređen je s kombinacijom 5-FU + irinotekan (FOLFIRI protokol) u tri randomizirana ispitivanja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. XELIRI protokol obuhvaćao je primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m² dvaput dnevno od 1. do 14. dana trodnevnog ciklusa u kombinaciji s irinotekanom u dozi od 250 mg/m² 1. dana. U najvećem su ispitivanju (BICC-C) bolesnici randomizirani da otvoreno primaju FOLFIRI protokol (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) ili XELIRI protokol (n=141), a dodatno su randomizirani na dvostruko slijepo liječenje celekoksibom ili 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 (proljevi 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 FOLFIRI i XELIRI u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma. Liječenje protokolom FOLFIRI povezano je sa značajnim smanjenjem rizika od progresije bolesti (HR: 0,76; 95% CI: 0,62-0,95; $p < 0,01$), što je dijelom posljedica slabe podnošljivosti XELIRI protokola.

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

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

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 multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO 16967) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tom je ispitivanju 627 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, koji su liječeni irinotekanom u kombinaciji s fluoropirimidinom u prvoj liniji liječenja, randomizirano u skupine liječene XELOX protokolom ili FOLFOX-4 protokolom. Raspored primjene lijeka za XELOX protokol i FOLFOX-4 protokol (bez dodatka placeba ili bevacizumaba) prikazan je u Tablici 6. Rezultati su pokazali da XELOX protokol nije manje djelotvoran od FOLFOX-4 protokola u pogledu preživljenja bez progresije bolesti u populaciji po protokolu i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti Tablicu 9). Rezultati također pokazuju da je XELOX protokol jednako učinkovit kao FOLFOX-4 protokolu 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 = populacija po protokolu; **ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje

Uznappedovalim karcinom želuca

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

Podaci iz randomiziranog, multicentričnog ispitivanja faze III provedenog radi usporedbe kapecitabina s 5-FU i oksaliplatinom 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 faktorijskom dizajnu 2x2 u jednu od sljedeće 4 skupine:

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

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

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

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

Karcinom dojke

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

Podaci dobiveni iz jednog multicentričnog, randomiziranog i kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III 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 jednodnevna 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 dva multicentrična klinička ispitivanja faze II 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/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednodnevna 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 debelog crijeva, kolorektalni karcinom, uznapredovali karcinom želuca i karcinom dojke) je pokazala da bolesnice koje su liječene kapecitabinom, a koje su razvile sindrom šaka-stopalo (HFS), imaju duži period ukupnog preživljenja u usporedbi s bolesnicama koje nisu razvile HFS: medijan ukupnog preživljenja iznosio je 1100 dana (95% CI 1007; 1200) u usporedbi s 691 dan (95% CI 15,0; 17,0) s omjerom hazarda od 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži kapecitabin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama adenokarcinoma kolona i rektuma, adenokarcinoma želuca i karcinoma dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika kapecitabina procjenjivana je u rasponu dnevne doze od 502 do 3514 mg/m^2 . Pokazatelji aktivnosti kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidin (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorouridin (5'-DFUR) izmjereni 1. i 14. dan bili su slični. AUC 5-FU-a bila je 30%-35% veća 14. dan. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje sistemnu izloženost 5-FU-u više nego proporcionalno dozi, zbog nelinearne farmakokinetike aktivnoga metabolita.

Apsorpcija

Nakon peroralne 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/m^2 uzetoj nakon jela 14. dana liječenja vršne koncentracije kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL u plazmi (C_{max} u $\mu\text{g/ml}$) 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 $\mu\text{g}\cdot\text{sat/ml}$ iznosile su 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 i 36,3.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Kombinirana terapija

Klinička ispitivanja faze I u kojima se ocjenjivao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela i obratno nisu pokazala nikakav učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela (C_{max} i AUC) niti je utvrđen učinak docetaksela ili paklitaksela na farmakokinetiku 5'-DFUR.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

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

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

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze, oralna dnevna primjena kapecitabina izazvala je u cinomolgus majmuna i miševa toksične učinke na gastrointestinalnom, limfnom i hematopoteskom sustavu, što je tipično za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Primijećeno je da kapecitabin može izazvati i kožnu toksičnost koja se manifestirala promjenama degenerativno-

regresivne naravi. Kapecitabin nije pokazivao toksičan učinak na SŽS i jetru. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produljenje PR i QT intervala) utvrđena je u cinomolgus majmuna nakon intravenske primjene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m² na dan).

Dvogodišnjim ispitivanjem karcinogenosti na miševima nije dokazana karcinogenost kapecitabina.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

talk (E553b)

laktoza, bezvodna

karmelozanatrij, umrežena (E468)

hipromeloza (E464)

celuloza, mikrokristalična (E460)

magnezijev stearat (E572)

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

laktoza hidrat

makrogol

željezov oksid, žuti (E172) i željezov oksid, crveni (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Alu/Alu blister sadrži 10 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 60 filmom obloženih tableta (6 blistera s 10 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANE LIJEKA U PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

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

EU/1/13/831/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21 lipanj 2013

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

Lijek koji više nije odobren

1. NAZIV LIJEKA

Kapecitabin SUN 500 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Pomoćna(e) tvar(1) s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 68,95 mg laktoze, bezvodne.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Kapecitabin SUN 500 mg filmom obložene tablete su ovalne, bikonveksne tablete, boje breskve, veličine 17,5 mm x 8,7 mm s oznakom '500' s jedne strane i bez oznake s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kapecitabin je indiciran za adjuvantno liječenje bolesnika nakon operacije karcinoma debelog crijeva stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 5.1).

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

Kapecitabin je indiciran u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji s platinskim spojem (vidjeti dio 5.1).

Kapecitabin je u kombinaciji s docetakselom (vidjeti dio 5.1) indiciran u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije antraciklinima. Kapecitabin je također indiciran kao monoterapija u liječenju bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha kemoterapijskog liječenja kombinacijom taksana i antraciklina ili u slučajevima u kojima daljnje liječenje antraciklinima nije indicirano.

4.2 Doziranje i način primjene

Kapecitabin 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 od 1250 mg/m² i 1000 mg/m² navedeni su u Tablici 1, odnosno Tablici 2.

Doziranje

Preporučeno doziranje (vidjeti dio 5.1):

Monoterapija

Karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom i karcinom dojke

Preporučena početna doza kapecitabina primijenjenog kao monoterapija u adjuvantnom liječenju

karcinoma debelog crijeva, liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m² i uzima se dvaput dnevno (ujutro i navečer; što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m²) tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze, tj. neuzimanja lijeka. Preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III je ukupno 6 mjeseci.

Kombinirana terapija

Karcinom debelog crijeva, kolorektalni karcinom i karcinom želuca

U kombiniranoj terapiji preporučenu početnu dozu kapecitabina potrebno je smanjiti na 800 – 1000 mg/m² i uzimati dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze ili na 625 mg/m² dvaput dnevno pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni (vidjeti dio 5.1). Kada se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom, preporučena početna doza je 800 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze uz primjenu irinotekana u dozi od 200 mg/m² 1. dana. Primjena bevacizumaba u kombiniranoj terapiji ne utječe na početnu dozu kapecitabina. U bolesnika koji uzimaju kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom, potrebno je prije primjene cisplatina provesti premedikaciju kako bi se održala 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 antiemetikima u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka za oksaliplatin. U bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja je 6 mjeseci.

Karcinom dojke

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

Izračuni doze kapecitabina

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

	Doza od 1250 mg/m ² (dvaput dnevno)				
	Puna doza 1250 mg/m ²	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima se ujutro i navečer)		Smanjena doza (75%) 950 mg/m ²	Smanjena doza (50%) 625 mg/m ²
Tjelesna površina (m ²)	Doza po jednoj primjeni (mg)	150 mg	500 mg	Doza po jednoj primjeni (mg)	Doza po jednoj primjeni (mg)
≤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

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

Prilagodba doze 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)

Stupnjevi toksičnosti*	Promjene doze tijekom ciklusa liječenja	Prilagodba doze u sljedećem ciklusu/ dozi (% početne doze)
• Stupanj 1	Zadržati istu dozu	Zadržati istu dozu
• Stupanj 2		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	100%
-2. pojavljivanje		75%
-3. pojavljivanje		50%
-4. pojavljivanje	Liječenje trajno obustaviti	Nije primjenjivo
• Stupanj 3		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	75%
-2. pojavljivanje		50%
-3. pojavljivanje		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 (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, (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute), verzija 4.0. Za sindrom šaka-stopalo i hiperbilirubinemiju vidjeti dio 4.4.

Hematologija

Bolesnike s početnim brojem neutrofila $<1,5 \times 10^9/l$ i/ili brojem trombocita $<100 \times 10^9/l$ ne bi trebalo liječiti kapecitabinom. Ako neplanirane laboratorijske pretrage tijekom ciklusa liječenja pokazu 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 (lijeкова).

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 (liječkove).

Prilagodba doze u posebnim populacijama bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

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

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena kapecitabina je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatinina manji od 30 ml/min, [prema Cockroft Gault-ovoj 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/m^2 . U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije na početku liječenja nije potrebno smanjenje početne doze ako ona iznosi 1000 mg/m^2 . U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatinina 51-80 ml/min) nije potrebna prilagodba početne doze. Pažljivo praćenje i odgovarajući prekid liječenja preporučuju se u slučaju bolesnika koji razviju nuspojave 2., 3. ili 4. stupnja tijekom liječenja, nakon čega slijedi prilagodba daljnjih doza kako je navedeno u Tablici 3. Ako se izračunati klirens kreatinina smanji tijekom liječenja ispod 30 ml/min liječenje kapecitabinom treba prekinuti. Preporuke o prilagodbi doziranja u slučaju oštećenja bubrežne funkcije odnose se i na monoterapiju i na kombiniranu primjenu (vidjeti ispod odjeljak „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/m^2 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/m^2 dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene kapecitabina u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji karcinoma debelog crijeva, kolorektalnog karcinoma, karcinoma želuca i karcinoma dojke.

Način primjene

Kapecitabin SUN tablete moraju se progutati s vodom najkasnije 30 minuta nakon obroka.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na kapecitabin, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na fluorouracil.
- Prethodne teške i neočekivane nuspojave na fluoropirimidinsku terapiju.
- Bolesnici s poznatim deficitom dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4).
- Trudnoća i dojenje.
- Bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom.
- Bolesnici s teškim oštećenjem jetre.
- Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min).
- Liječenje sorivudinom ili njegovim kemijskim analozima, poput brivudina (vidjeti dio 4.5).
- Ako postoje kontraindikacije za bilo koji od lijekova koji se primjenjuju u kombiniranom liječenju, taj se lijek ne smije primjenjivati.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Toksičnost koja ograničava dozu uključuje proljev, bol u abdomenu, mučninu, stomatitis i sindrom šaka-stopalo (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 pak kao potreba za parenteralnom nadoknadom tekućine. Doza se smanjuje prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

Dehidracija. Dehidraciju treba spriječiti ili korigirati čim se pojavi. Bolesnici s anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem ili proljevom podložni su brzom dehidraciji. Dehidracija može izazvati akutno zatajenje bubrega, osobito u bolesnika s otprije kompromitiranom bubrežnom funkcijom ili kada se kapecitabin daje istodobno s poznatim nefrotoksičnim lijekovima. Akutno zatajenje bubrega kao posljedica dehidracije može biti smrtonosno. Ako se razvije dehidracija 2. stupnja (ili višeg), potrebno je odmah prekinuti liječenje kapecitabinom i nadoknaditi tekućinu.

Liječenje ne bi trebalo ponovno započeti dok se bolesnik ne rehidrira i dok uzroci dehidracije ne budu uklonjeni ili pod kontrolom. Ukoliko je potrebno, dozu treba prilagoditi ovisno o nuspojavi (vidjeti dio 4.2).

Sindrom šaka-stopalo (poznat i kao kožna reakcija na šakama i stopalima ili palmarno-plantarna eritrodizestezijska ili akralni eritem izazvan kemoterapijom). Sindrom šaka-stopalo 1. stupnja definiran je utrnulošću, dizestezijom/ parestezijama, trncima, bezbolnim otokom ili eritemom šaka i/ili stopala i/ili nelagodom koja ne ometa bolesnika u svakodnevnom aktivnostima.

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

Sindrom šaka-stopalo 3. stupnja očituje se vlažnim ljuštenjem, ulceriranjem, pojavom mjehurića i jakim boli u šakama i/ili stopalima i/ili izraženim tegobama koje uzrokuju radnu nesposobnost bolesnika i onemogućavaju njegove svakodnevne aktivnosti. Ako se razvije sindrom šaka-stopalo 2. ili 3. stupnja liječenje kapecitabinom mora se prekinuti do povlačenja tegoba ili smanjenja njihovog intenziteta na 1. stupanj. Ako se nakon sindroma šaka-stopalo 3. stupnja nastavlja liječenje kapecitabinom, dozu je potrebno smanjiti. Kad se kapecitabin i cisplatin primjenjuju u kombinaciji, ne preporučuje se uzimanje vitamina B6 (piridoksin) za simptomatsko liječenje ili sekundarnu profilaksu sindroma šaka-stopalo jer postoje izvješća da se tako može smanjiti djelotvornost cisplatina. Postoje dokazi o tome da je deksapantenol djelotvoran za profilaksu sindroma šaka-stopalo u bolesnika liječenih kapecitabinom.

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

Hipokalcijemija ili hiperkalcijemija. Tijekom liječenja kapecitabinom zabilježena je pojava hipokalcijemije ili hiperkalcijemije. Pozornost se mora obratiti na bolesnike s već postojećom hipokalcijemijom ili hiperkalcijemijom (vidjeti dio 4.8).

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

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

Antikoagulacijska terapija derivatima kumarina. Tijekom ispitivanja interakcije s jednokratnom dozom varfarina uočeno je znatno povećanje površine ispod krivulje (AUC) (+57%) S-varfarina. Ovi rezultati 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 (INR ili protrombinsko vrijeme) i u skladu s njim prilagoditi dozu antikoagulanasa (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje jetre. Budući da nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem jetre, primjenu kapecitabina treba pomno nadzirati u bolesnika s blago do umjereno narušenom funkcijom jetre, bez obzira na to ima li bolesnik ili ne jetrene metastaze. Primjenu kapecitabina treba prekinuti ako uzimanje lijeka izazove povećanje vrijednosti bilirubina $>3,0 \times$ 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. i 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u usporedbi s ukupnom populacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Deficit dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). U rijetkim je slučajevima neočekivana jaka toksičnost (npr. stomatitis, proljev, neutropenija i neurotoksičnost) povezana s primjenom 5-FU pripisana nedostatnoj aktivnosti DPD-a. Stoga se ne može isključiti povezanost između smanjenih razina DPD-a i pojačanih, potencijalno smrtonosnih toksičnih učinaka 5-FU. Bolesnici s poznatim deficitom DPD-a ne smiju se liječiti kapecitabinom (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s neprepoznatim deficitom DPD-a liječenih kapecitabinom, može doći do po život opasne toksičnosti koja se manifestira kao akutno predoziranje (vidjeti dio 4.9). U slučaju akutne toksičnosti 2.-4. stupnja liječenje se mora odmah prekinuti dok se uočena toksičnost ne povuče. Treba razmotriti trajnu obustavu lijeka na temelju kliničke procjene nastupa, trajanja i težine toksičnosti.

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

Teške kožne reakcije. Kapecitabin može potaknuti razvoj teških kožnih reakcija poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Primjenu 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 laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

Interakcije s drugim lijekovima

Supstrati izoenzima 2C9 citokroma P-450: Osim s varfarinom, nisu provedena formalna ispitivanja interakcije lijekova između kapecitabina i drugih supstrata CYP2C9. Potreban je oprez kada se kapecitabin primjenjuje istodobno sa supstratima 2C9 (npr. s fenitoinom). Vidjeti interakcije s kumarinskim antikoagulantima 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 antikoagulantima, kao što su varfarin i fenpropakumon. 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 antikoagulantisa.

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/folna kiselina: ispitivanje kombinirane primjene kapecitabina i folinatne kiseline pokazalo je da folijatna kiselina nema većeg utjecaja na farmakokinetiku kapecitabina i njezinih metabolita. Međutim folijatna kiselina djeluje na farmakodinamiku kapecitabina te njezina toksičnost može biti povećana folinatnom kiselinom: najveća podnošljiva doza (MTD – Maximum tolerated

dose) kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a 2000 mg/m² dnevno kad se kapecitabin daje u kombinaciji s folinatnom kiselinom (30 mg oralno dvaput dnevno). Povećana toksičnost može biti važna pri prelasku s 5-FU/LV na protokole koji sadrže kapecitabin. To može biti važno i kod primjene nadomjestaka folne kiseline zbog deficijencije folata, s obzirom na sličnost između folinatne i folne kiseline.

Sorivudin i analozi: u literaturi je opisana klinički značajna interakcija između sorivudina i 5-FU, koja proizlazi iz inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze sorivudinom. Ta interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina, može biti smrtonosna. Stoga se kapecitabin ne smije primjenjivati sa sorivudinom ili njemu kemijski srodnim analogima, kao što je brivudin (vidjeti dio 4.3). Nakon terapije sorivudinom ili njegovim kemijskim analogima, kao što je brivudin, mora proći najmanje 4 tjedna prije početka liječenja kapecitabinom.

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'-DFCR) u plazmi. Na ostala 3 glavna metabolita (5'-DFUR, 5-FU i FBAL) nije bilo učinka.

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

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

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

Oksaliplatin: kod primjene kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom nisu uočene klinički značajne razlike u izloženosti kapecitabinu ili njegovim metabolitima, 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. Tijekom liječenja se mora primjenjivati u činkovita metoda kontracepcije.

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 u ljudi. U mlijeku mišica u fazi laktacije nađena je znatna količina kapecitabina i njegovih metabolita. Dojenje treba prekinuti dok traje liječenje kapecitabinom.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju kapecitabina na plodnost. U pivotalna ispitivanja kapecitabinom 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 do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kapecitabin može uzrokovati omaglicu, umor i mučninu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil kapecitabina se temelji na podacima od preko 3000 bolesnika koji su liječeni kapecitabinom kao monoterapijom ili kapecitabinom kao dijelom različitih kemoterapijskih protokola, u različitim indikacijama. Ukupni sigurnosni profili monoterapije kapecitabinom su usporedivi u bolesnika s metastatskim karcinomom dojke, metastatskim kolorektalnim karcinomom i adjuvantno liječenih bolesnika s karcinomom debelog crijeva. Vidjeti dio 5.1 radi detalja o najvažnijim 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 trbuhu, stomatitis), sindrom šaka-stopalo (palmarno-plantarna eritrodizestezija), umor, astenija, anoreksija, kardiotsičnost, pogoršanje bubrežne funkcije kod bolesnika s prethodnim oštećenjem bubrežne funkcije i tromboza/embolija.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave na lijek koje je naveo ispitivač kao 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 pri različitim indikacijama.

Za klasifikaciju nuspojava prema učestalosti koriste se sljedeće oznake: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$), vrlo rijetko ($< 1/10,000$). 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 na lijek 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 po 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>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	-	-	lipom	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	-	neutropenija, anemija	febrilna neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija, povišen INR/produljeno protrombinsko vrijeme	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	-	-	preosjetljivost	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	anoreksija	dehidracija, gubitak tjelesne težine	šećerna bolest, hipokalijemija, poremećaj teka, malnutricija, hipertrigliceridemija	toksična leukoencefalopatija (vrlo rijetko)
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	nesanica, depresija	stanje smetenosti, napad panike, depresivno raspoloženje, smanjen libido	stenoza lakrimalnog kanala (rijetko), poremećaji rožnice (rijetko), keratitis (rijetko), <i>keratitis punctata</i> (rijetko)
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	-	glavobolja, letargija, omaglica, parestezija, disgeuzija	afazija, oštećenje pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, poremećaji osjeta, periferna neuropatija	
<i>Poremećaji oka</i>	-	pojačano suzenje konjunktivitis, nadražaj očiju	smanjena oštрина vida, diplopija	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	-	vertoglavica, bol u uhu	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju medicinski značajnima</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Srčani poremećaji</i>	-	-	nestabilna angina, angina pectoris, ishemija miokarda, fibrilacija atrijska, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije	fibrilacija ventrikula (rijetko), produljenje QT-intervalu (rijetko), Torsade de pointes (rijetko), bradikardija (rijetko), vazospazam (rijetko)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	-	tromboflebitis	duboka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, navale vrućine, periferna hladnoća	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>	-	dispneja, epistaksa, kašalj, rinoreja	plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza, astma pri naporu	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	proljevanje, povraćanje, mučnina, stomatitis, bol u trbuhu	gastrointestinalno krvarenje, konstipacija, bol u gornjem dijelu trbuha, dispepsija, flatulencija, suha usta	opstrukcija rada 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)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	osip, alopecija, eritem, suha koža, svrbež, hiperpigmentacija kože, makularni osip, ljuštenje kože, dermatitis, poremećaj pigmentacije, promjene na noktima	mješturići, vrućica kože, osip, urtikarija, fotosenzibilna reakcija, palmarni eritem, oticanje lica, purpura, sindrom radijacijskog dermatitisa ("radiation recall")	kožni lupus, eritematozus (rijetko), teške kožne reakcije poput Steven-Johnsonova 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	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Manje često <i>Teške i/ili po 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 bubrega i mokraćnog sustava</i>	-	-	hidronefroza, urinarna inkontinencija, hematurija, noćno mokrenje, porast vrijednosti kreatinina u krvi	
<i>Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki</i>	-	-	vaginalno krvarenje	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	umor, astenija	vrućica, periferni edem, malaksalost, bol u prsima	edemi, zimica, bolest nalik gripi, tresavica, povišena tjelesna temperatura	

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 sa kapecitabinom (u literaturi i/ili odgovarajućim Sažecima opisa svojstava lijeka).

Neke od nuspojava su reakcije koje se često vidaju pri primjeni kombinacijskog lijeka (npr. periferna senzorna neuropatija kod docetaksela ili 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	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<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, disestezija, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, disgeuzija, glavobolja	neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosjetljivosti, hipoestezija	
<i>Poremećaji oka</i>	pojačano suzenje	poremećaji vida, suhoća oka, bol u oku, oštećenje vida, zamagljen vid	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	tinitus, oslabljen sluh	
<i>Srčani poremećaji</i>	-	fibrilacija atrijska, ishemija miokarda/infarkt	
<i>Krvožilni poremećaji</i>	edem donjih udova, hipertenzija, *embolija i tromboza	crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija, hipertenzivna kriza, navale vrućine, flebitis	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>	grlobolja, dizestezija ždrijela	štucavica, faringolaringealna bol, disfonija	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, dispepsija	krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, ulceracije usne šupljine, gastritis, distenzija abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u usnoj šupljini, disfagija, rektalno krvarenje, bol u donjem dijelu abdomena, oralna dizestezija, oralna parestezija, oralna hipoestezija, neugodan osjećaj u abdomenu	
<i>Poremećaji jetre i žučni</i>	-	poremećena funkcija jetre	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	alopecija, promjene na noktima	hiperhidroza, eritematozni osip, urtikarija, noćno znojenje	
<i>Poremećaji mišićno- koštano- sustava i vezivnog tkiva</i>	bol u mišićima, bol u zglobovima, bol u ekstremitetima	bol u čeljusti, spazmi mišića, trismus, 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 prsnoj koži, bolest slična gripi, *vrućica, reakcije na infuziju, reakcije na mjestu injiciranja, bol	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
		na mjestu davanja infuzije, bol na mjestu injiciranja	
Ozljede, otrovanja i proceduralne komplikacije		kontuzija	

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

Opis odabranih nuspojava

Sindrom šaka-stopalo (vidjeti dio 4.4)

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

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

Proljev (vidjeti dio 4.4)

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

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%.

Posebne populacije bolesnika

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 zajedno ženski spol statistički značajno povezan s povećanim rizikom razvoja sindroma šaka-stopalo i proljeva te sa smanjenim rizikom razvoja neutropenije.

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici (antimetabolici), pirimidinski analozi, ATK oznaka: L01BC06

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

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

Karcinom debelog crijeva i kolorektalni karcinom

Monoterapija kapecitabinom u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva

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

Kombinirana terapija u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III (Dukes C) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom debelog crijeva (ispitivanje NO16968). U tom ispitivanju slučajnim odabirom 944 bolesnika liječeno je kapecitabinom u 3-tjednim ciklusima tijekom 24 tjedna (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi jednodjeda 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 rizika od smrti. Petogodišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 78% za XELOX nasuprot 74% za 5-FU/LV. Podaci o djelotvornosti temelje se na medijanu vremena praćenja od 59 mjeseci za ukupno preživljenje i 57 mjeseci za preživljenje bez znakova bolesti. Stopa prekida

terapije zbog nuspojava bila je viša u skupini koja je primala XELOX protokol (21%) u usporedbi sa skupinom koja je primala 5-FU/LV monoterapiju (9%) u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje.

Monoterapija kapecitabinom u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci dobiveni iz dva jednako oblikovana, multicentrična, randomizirana i kontrolirana klinička ispitivanja faze III (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 i.v. i zatim 425 mg/m² 5-FU i.v. u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (prema prosudbi istraživača) bio je 25,7% (kapecitabin) nasuprot 16,7% (Mayo protokol), $p < 0,0002$. Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 140 dana (kapecitabin) u odnosu na 144 dana (Mayo protokol). Medijan preživljenja iznosio je 392 dana (kapecitabin) u odnosu na 391 dan (Mayo protokol). Za sada nema podataka o usporedbi monoterapije kapecitabinom i kombinirane terapije u prvoj liniji liječenja kolorektalnog karcinoma

Kombinirana terapija u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO 16966) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili s oksaliplatinom i bevacizumabom u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ispitivanje se sastojalo od dva dijela: prvog (inicijalnog) dijela u kojem je 634 bolesnika bilo randomizirano u dvije terapijske skupine: jedna skupina primala je XELOX protokol, a druga FOLFOX-4 protokol, i naknadnog 2x2 faktorijalnog dijela u kojem je 1401 bolesnik randomiziran u jednu od četiri različite terapijske skupine: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bevacizumab te FOLFOX-4 i bevacizumab. Protokoli liječenja su prikazani u Tablici 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 i.v./2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka 2 tjedna
	leukovorin	200 mg/m ² i.v./2 sata	leukovorin prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna
	5-fluorouracil	i.v. bolus 400 mg/m ² , nakon kojeg slijedi 600 mg/m ² i.v./22 sata	i.v. bolus/infuzija 5-fluorouracila prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg i.v./30 – 90 min	prvog dana, prije FOLFOX-4 protokola, svaka 2 tjedna
XELOX ili XELOX i bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² i.v./2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka 3 tjedna
	kapecitabin	1000 mg/m ² oralno dvaput dnevno	kapecitabin oralno dvaput dnevno tijekom 2 tjedna (nakon čega slijedi jedan tjedan pauze)
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg i.v./30 – 90 min	prvoga dana, prije XELOX protokola, svaka 3 tjedna
5-fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Utvrđeno je da liječenje XELOX protokolom nije inferiorno u odnosu na liječenje FOLFOX-4 protokolom kad se uspoređuje preživljenje bez progresije bolesti u populaciji pogodnih bolesnika i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti Tablicu 7). Rezultati ispitivanja također pokazuju da je XELOX protokol ekvivalentan FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 7). Usporedba XELOX protokola s bevacizumabom u odnosu na FOLFOX-4 protokol s bevacizumabom bila je unaprijed definirana istraživačka analiza. Kod usporedbe tih liječenih podgrupa, XELOX protokol s bevacizumabom bio je sličan FOLFOX-4 protokolu s bevacizumabom u pogledu preživljenja bez progresije bolesti (omjer 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

preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja nije potvrdila rezultate općenite analize preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja: omjer hazarda XELOX protokola u odnosu na FOLFOX-4 protokol iznosio je 1,24 s 97,5% CI 1,07 – 1,44. Iako analize osjetljivosti pokazuju da razlike u rasporedu protokola i odabiru vremena za procjenu tumorskog učinka utječu na analizu preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja, potpuno objašnjenje tog rezultata nije poznato.

Tablica 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 = populacija pogodnih bolesnika; **ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje

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

XELIRI protokol uspoređen je s kombinacijom 5-FU + irinotekan (FOLFIRI protokol) u tri randomizirana ispitivanja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. XELIRI protokol obuhvaćao je primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m² dvaput dnevno od 1. do 14. dana trodnevnog ciklusa u kombinaciji s irinotekanom u dozi od 250 mg/m² 1. dana. U najvećem su ispitivanju (BICC-C) bolesnici randomizirani da otvoreno primaju FOLFIRI protokol (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) ili XELIRI protokol (n=141), a dodatno su randomizirani na dvostruko slijepo liječenje celekoksibom ili placebo. Medijan PFS-a iznosio je 7,6 mjeseci za FOLFIRI, 5,9 mjeseci za mIFL (p=0,004 za usporedbu s FOLFIRI protokolom) i 5,8 mjeseci za XELIRI (p=0,015). Medijan OS-a bio je 23,1 mjesec za FOLFIRI, 17,6 mjeseci za mIFL (p=0,09) te 18,9 mjeseci za XELIRI (p=0,27). U bolesnika liječenih XELIRI protokolom zabilježena je znatno veća gastrointestinalna toksičnost u usporedbi s FOLFIRI protokolom (proljevi 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 provedli sveukupnu analizu randomiziranih ispitivanja u kojima se uspoređivala primjena protokola FOLFIRI i XELIRI u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma. Liječenje protokolom FOLFIRI povezano je sa značajnim smanjenjem rizika od progresije bolesti (HR: 0,76; 95% CI: 0,62-0,95; p < 0,01), što je dijelom posljedica slabe podnošljivosti XELIRI protokola.

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

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

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 multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO 16967) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tom je ispitivanju 627 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, koji su liječeni irinotekanom u kombinaciji s fluoropirimidinom u prvoj liniji liječenja, randomizirano u skupine liječene XELOX protokolom ili FOLFOX-4 protokolom. Raspored primjene lijeka za XELOX protokol i FOLFOX-4 protokol (bez dodatka placeba ili bevacizumaba) prikazan je u Tablici 6. Rezultati su pokazali da XELOX protokol nije manje djelotvoran od FOLFOX-4 protokola u pogledu preživljenja bez progresije bolesti u populaciji po protokolu i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti Tablicu 9). Rezultati također pokazuju da je XELOX protokol jednako učinkovit kao FOLFOX-4 protokolu 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 10.

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 = populacija po protokolu; **ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje

Uznapredovali karcinom želuca

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca 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 preživljenje bez znakova progresije bolesti u analizi prema protokolu (omjer hazarda 0,81; 95% CI 0,63 do 1,04). Medijan preživljenja bez znakova progresije bolesti iznosio je 5,6 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatina) naspram 5,0 mjeseci (kombinacija 5-FU i cisplatina). Omjer hazarda za trajanje preživljenja (ukupno preživljenje) bio je sličan omjeru hazarda preživljenja bez progresije bolesti (omjer hazarda 0,85; 95% CI 0,64 do 1,13). Medijan preživljenja iznosio je 10,5 mjeseci (kombinacija kapecitabina i cisplatina) u odnosu na 9,3 mjeseca (kombinacija 5-FU i cisplatina).

Podaci iz randomiziranog, multicentričnog ispitivanja faze III provedenog radi usporedbe kapecitabina s 5-FU i oksiplatinom 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 faktorijskom dizajnu 2x2 u jednu od sljedeće 4 skupine:

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

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

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

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

Karcinom dojke

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

Podaci dobiveni iz jednog multicentričnog, randomiziranog i kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III 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 jednodnevna pauza i 75 mg/m² docetaksa u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna). Samo docetaksel

(100 mg/m² u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna) primalo je slučajnim odabirom 256 bolesnika. 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 dva multicentrična klinička ispitivanja faze II 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 jednodnevna 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 debelog crijeva, kolorektalni karcinom, uznapredovali karcinom želuca i karcinom dojke) je pokazala da bolesnice koje su liječene kapecitabinom, a koje su razvile sindrom šaka-stopalo (HFS), imaju duži period ukupnog preživljenja u usporedbi s bolesnicama koje nisu razvile HFS: medijan ukupnog preživljenja iznosio je 1100 dana (95% CI 1007; 1200) u usporedbi s 691 dan (95% CI 15,0; 17,0) s omjerom hazarda od 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži kapecitabin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama adenokarcinoma kolona i rektuma, adenokarcinoma želuca i karcinoma dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Kapecitabin se najprije metabolizira jetrenom karboksilesterazom u 5'-DFCR, koji se pomoću citidin

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

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

Eliminacija

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

Kombinirana terapija

Klinička ispitivanja faze I u kojima se ocjenjivao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela i obratno nisu pokazala nikakav učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela (C_{max} i AUC) niti je utvrđen učinak docetaksela ili paklitaksela na farmakokinetiku 5'-DFUR.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

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

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

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

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

zbog promijenjene funkcije bubrega.

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze, oralna dnevna primjena kapecitabina izazvala je u cinomoligus 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 cinomoligus majmuna nakon intravenske primjene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m² na dan).

Dvogodišnjim ispitivanjem karcinogenosti na miševima nije dokazana karcinogenost kapecitabina.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

talk (E553b)

laktoza, bezvodna

karmelozanatrij, umrežena (E468)

hipromeloza (E464)

celuloza, mikrokristalična (E460)

magnezijev stearat (E572)

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464)

titanijev dioksid (E171)

laktoza hidrat

makrogol

željezov oksid, žuti (E172) i željezov oksid, crveni (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Alu/Alu blister sadrži 10 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 120 filmom obloženih tableta (12 blistera s 10 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

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

EU/1/13/831/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21 lipanj 2013

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN 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. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

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

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

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

U trenutku izdavanja odobrenja za ovaj lijek podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti nije potrebno. Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti podnositi ako je lijek uvršten u referentni popis datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

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

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

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

Kapecitabin SUN 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

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

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

EU/1/13/831/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Kapicitabin SUN 150 mg filmom obložene tablete

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Kapcitabin SUN 150 mg filmom obložene tablete
kapcitabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

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

Kapecitabin SUN 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

120 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

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

EU/1/13/831/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Kapcitabin SUN 500 mg filmom obložene tablete

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Kapcitabin SUN 500 mg filmom obložene tablete
kapcitabin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Kapecitabin SUN 150 mg filmom obložene tablete kapecitabin

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Kapecitabin SUN i za što se koristi

Kapecitabin SUN pripada skupini lijekova pod nazivom "citostatici", koji zaustavljaju rast stanica karcinoma. Kapecitabin SUN sadrži kapecitabina, 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 SUN se koristi za liječenje karcinoma debelog crijeva, rektuma, želuca ili dojke. Nadalje, Kapecitabin SUN se koristi za sprječavanje pojave novog karcinoma debelog crijeva nakon što je tumor u potpunosti kirurški uklonjen.

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Kapecitabin SUN

Nemojte uzimati lijek Kapecitabin SUN

- ako ste alergični na kapecitabin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Morate obavijestiti svog liječnika ako znate da ste alergični na ovaj lijek.
- ako ste prethodno imali tešku reakciju na liječenje fluoropirimidinima (skupina lijekova protiv raka poput fluorouracila)
- ako ste trudni ili dojite
- ako imate jako niske razine bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (leukopeniju, neutropeniju ili trombocitopeniju)
- ako imate tešku bolest jetre ili bubrega
- ako znate da imate nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), koji je uključen u metabolizam uracila i timina, ili
- ako se liječite ili ste se u zadnja 4 tjedna liječili s brivudinom, sorivudinom ili sličnim tvarima kao dio liječenja herpes zostera (vodene kozice ili herpes zoster).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Kapecitabin SUN ako

- imate bolest jetre ili bubrega
- imate ili ste imali srčanih tegoba (primjerice nepravilan srčani ritam ili bolove u prsima, čeljusti i leđima uzrokovane fizičkim naporom ili otežanim dotokom krvi u srce)
- imate bolest mozga (primjerice rak koji se proširio u mozak ili oštećenje živaca (neuropatiju))
- imate poremećaj razine kalcija (vidi se iz nalaza krvnih pretraga)
- imate šećernu bolest
- ne možete zadržati hranu ili vodu u vašem tijelu usljed jake mučnine ili povraćanja
- imate proljev
- ste dehidrirali
- imate poremećaj razine iona u krvi (poremećaj ravnoteže elektrolita, vidi se iz nalaza pretraga)
- ste ranije imali očnih tegoba jer će vam možda biti potrebna dodatna kontrola očiju
- imate tešku kožnu reakciju.

Nedostatak DPD-a: nedostatak DPD-a je rijetko stanje prisutno od rođenja, koje obično nije povezano sa zdravstvenim problemima, osim ako ne primate određene lijekove. Ako ne znate da imate nedostatak DPD-a, a uzimate lijek Kapecitabin SUN, možete dobiti teške oblike nuspojava navedenih u dijelu 4. Moguće nuspojave. Odmah se obratite svom liječniku ako ste zabrinuti zbog bilo koje nuspojave ili ako primijetite dodatne nuspojave koje nisu navedene u uputi (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

Djeca i adolescenti

Kapecitabin SUN nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata. Nemojte davati lijek Kapecitabin SUN djeci i adolescentima.

Drugi lijekovi i Kapecitabin SUN

Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je vrlo važno jer istovremeno uzimanje više lijekova može pojačati ili oslabiti njihov učinak. Osobito budite oprezni ako uzimate neki od ovih lijekova:

- lijekove za giht (alopurinol)
- lijekove protiv zgrušavanja krvi (kumarini, varfarin)
- određene antivirusne lijekove (sorivudin i brivudin)
- lijekove protiv epilepsije ili tremora (fenitoin)
- lijekove za liječenje karcinoma (interferon alfa)
- ako primate terapiju zračenjem ili uzimate neke lijekove za liječenje raka (folinatna kiselina, oksilaplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan)
- lijekove za liječenje nedostatka folne kiseline.

Kapecitabin SUN s hranom i pićem

Lijek Kapecitabin SUN uzmite najkasnije 30 minuta nakon jela.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjeti, o tome morate obavijestiti svog liječnika prije početka liječenja. Ne smijete uzimati lijek Kapecitabin SUN ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Učinkovite mjere kontracepcije moraju se primjenjivati kod pacijenata koji uzimaju Kapecitabin SUN.

Ako uzimate lijek Kapecitabin SUN, ne smijete dojiti.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate lijek Kapecitabin SUN možete osjećati omaglicu, mučninu ili umor. Stoga postoji mogućnost da Kapecitabin SUN utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako osjećate omaglicu, mučninu ili umor nakon uzimanja ovog lijeka.

Kapecitabin SUN sadrži bezvodnu laktozu

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

3. Kako uzimati lijek Kapecitabin SUN

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kapecitabin SUN smije propisati samo liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv karcinoma.

Kapecitabin SUN tablete potrebno je **progutati cijele, s vodom, u roku od 30 minuta nakon obroka.**

Liječnik će Vam propisati dozu i način primjene koji je najučinkovitiji za Vas. Doza lijeka Kapecitabin SUN-a 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.

Kapecitabin SUN tablete se preporučuje uzimati 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 manje od 1250 mg/m² tjelesne površine, i moguće je da ćete uzimati tablete u različitom vremenskom razdoblju (npr. svaki dan, bez prekida).

Liječnik će Vam propisati koju dozu morate uzimati, kada je uzeti i koliko dugo je morate uzimati.

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

- Tablete uzimajte **ujutro i navečer**, kako Vam je propisao liječnik.
- Tablete uzimajte najkasnije **30 minuta nakon što završite s jelom** (doručkom i večerom).
- Od iznimne je važnosti da lijek uzimate na način koji Vam je propisao liječnik.

Ako uzmete više Kapecitabin SUN-a tableta nego što ste trebali

Ako uzmete više Kapecitabin SUN-a tableta nego što ste trebali, što prije se obratite svom liječniku, prije uzimanja sljedeće doze.

Ako uzmete puno više kapecitabina nego što ste trebali, mogle bi se javiti sljedeće nuspojave: mučnina ili povraćanje, proljev, upala ili vrijedovi u crijevima ili ustima, bol ili krvarenje iz crijeva ili želuca, ili depresija koštane srži (smanjenje broja nekih vrsta krvnih stanica). Ako primijetite neki od tih simptoma, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Kapecitabin SUN

Nemojte uzeti propuštenu dozu i nemojte udvostručiti sljedeću dozu. Umjesto toga nastavite uzimati lijek prema propisanom rasporedu i posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Ako prestanete uzimati lijek Kapecitabin SUN

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

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

4. Moguće nuspojave

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

PRESTANITE odmah uzimati lijek Kapecitabin SUN 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 višu.
- **infekcija:** ako imate znakove infekcije uzrokovane bakterijama, virusima ili drugim organizmima.
- **bol u prsima:** ako osjetite bol u sredini prsnog koša, osobito ako se pojavi tijekom vježbanja.
- **Stevens-Johnsonov sindrom:** ako dobijete bolan crveni ili ljubičasto-crveni osip koji se širi i počnu se javljati mjehurići i/ili druga oštećenja na sluznici (npr. u ustima i na usnicama), osobito ako ste ranije bili osjetljivi na svjetlost ili imali infekcije dišnog sustava (npr. bronhitis) i/ili vrućicu.

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.

Uz prethodno navedene, kada se Kapecitabin SUN 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 ozbiljne, 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 lijek Kapecitabin SUN. Time će se smanjiti vjerojatnost da se nuspojave produlje i razviju u težem obliku.

Ostale nuspojave su:

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

- smanjenje broja bijelih ili crvenih krvnih stanica (vidi se iz nalaza pretraga)
- dehidracija, gubitak težine
- nesanica, depresija
- glavobolja, pospanost, omaglica, neuobičajeni osjeti na koži (utrnulost ili trnci), promjene osjeta okusa
- nadražaj oka, pojačano suzenje, crvenilo oka (konjunktivitis)
- upala vena (tromboflebitis)
- nedostatak zraka, krvarenje iz nosa, kašalj, curenje nosa
- groznica ili druge infekcije herpes virusom
- infekcije pluća ili dišnog sustava (npr. upala pluća ili bronhitis)
- krvarenje iz crijeva, zatvor, bol u gornjem dijelu trbuha, probavne tegobe, pojačani vjetrovi, suha usta
- osip kože, gubitak kose (alopecija), crvenilo kože, suha koža, svrbež (pruritus), promjena boje kože, gubitak kože, upala kože, poremećaj noktiju
- bol u zglobovima ili udovima (ekstremitetima), prsnom košu ili leđima
- vrućica, oticanje udova, osjećaj da ste bolesni
- problemi s radom jetre (vide se iz nalaza krvnih pretraga) i povišeni bilirubin (tvar koju luči jetra) u krvi.

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

- infekcije krvi, infekcije mokraćnih putova, kožne infekcije, infekcije nosa i grla, gljivične infekcije (uključujući one u ustima), gripa, upala želuca i crijeva (gastroenteritis), apsces zuba
- krvčice pod kožom (lipomi)
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući krvne pločice, razrjeđivanje krvi (vidi se iz nalaza krvnih pretraga)
- alergija
- šećerna bolest, snižene razine kalija u krvi, neishranjenost, povišeni trigliceridi u krvi
- stanje smetenosti, napadi panike, depresivno raspoloženje, smanjen libido
- poteškoće pri govoru, poremećaj pamćenja, gubitak koordinacije pokreta, poremećaj ravnoteže, nesvjestica, oštećenje živaca (neuropatija) i tegobe s osjetima
- zamagljen vid ili dvostruke slike
- vrtoglavica, bol u uhu
- nepravilan srčani ritam i osjećaj lupanja srca (aritmije), bol u prsima i srčani udar (infarkt)
- krvni ugrušci u dubokim venama, visok ili nizak krvni tlak, navale vrućine, hladni udovi (ekstremiteti), ljubičaste mrlje po koži
- krvni ugrušci u venama u plućima (plućna embolija), kolaps pluća, iskašljavanje krvi, astma, nedostatak zraka pri naporu
- opstrukcija crijeva, nakupljanje tekućine u trbuhu, 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 (žutilo kože i očiju)
- vrijedovi i mjehurići po koži, reakcija kože na sunčevo svjetlo, crvenilo dlanova, oticanje ili bol u licu
- oticanje ili ukočenost zglobova, bol u kostima, slabost ili ukočenost mišića
- nakupljanje tekućine u bubrezima, povećana učestalost mokrenja tijekom noći, inkontinencija, krv u mokraći, povišene razine kreatinina u krvi (znak poremećaja bubrežne funkcije)
- neuobičajeno krvarenje iz rodnice
- oticanje (edemi), zimica i tresavica.

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

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

- snižene razine natrija, magnezija ili kalcija u krvi, povišene razine šećera u krvi
- živčana bol
- zvonjenje ili zujanje u ušima (tinitus), gubitak sluha
- upala vena
- štucanje, promjena boje glasa
- bol ili promijenjen/abnormalan osjet u ustima, bol u čeljusti
- znojenje, noćno znojenje
- grčevi mišića
- otežano mokrenje, krv ili bjelanchevine u mokraći
- modrice ili reakcija na mjestu injekcije (posljedica primjene lijeka injekcijom u isto vrijeme).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- suženje ili blokada suznog kanalića (stenoza)
- zatajenje jetre
- upala koja dovodi do poremećaja ili blokade lučenja žuči (kolestatski hepatitis)
- specifične promjene na elektrokardiogramu (produljenje QT-intervala)
- neke vrste aritmija (uključujući fibrilaciju klijetke, 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 rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Kapecitabin SUN

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kapecitabin SUN sadrži

- Djelatna tvar je kapecitabin. Svaka filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.
- Drugi sastojci su:
 - jezgra tablete: talk (E553b), bezvodna laktoza, umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza (E464), mikrokristalična celuloza (E460), magnezijev stearat (E572).
 - ovojnica tablete: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat, makrogol i žuti i crveni željezov oksid (E172).

Kako Kapecitabin SUN izgleda i sadržaj pakiranja

Kapecitabin SUN 150 mg su ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete svijetle boje breskve s utisnutom oznakom '150' s jedne strane i bez oznake s druge strane.

Svaka kutija sadrži 60 filmom obloženih tableta (6 blistera s 10 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach
Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 397 08 70

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

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

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Kapecitabin SUN 500 mg filmom obložene tablete kapecitabin

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

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

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Kapecitabin SUN i za što se koristi

Kapecitabin SUN pripada skupini lijekova pod nazivom "citostatici", koji zaustavljaju rast stanica karcinoma. Kapecitabin SUN sadrži kapecitabina, 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 SUN se koristi za liječenje karcinoma debelog crijeva, rektuma, želuca ili dojke. Nadalje, Kapecitabin SUN se koristi za sprječavanje pojave novog karcinoma debelog crijeva nakon što je tumor u potpunosti kirurški uklonjen.

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Kapecitabin SUN

Nemojte uzimati lijek Kapecitabin SUN

- ako ste alergični na kapecitabin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Morate obavijestiti svog liječnika ako znate da ste alergični na ovaj lijek.
- ako ste prethodno imali tešku reakciju na liječenje fluoropirimidinima (skupina lijekova protiv raka poput fluorouracila)
- ako ste trudni ili dojite
- ako imate jako niske razine bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica (leukopeniju, neutropeniju ili trombocitopeniju)
- ako imate tešku bolest jetre ili bubrega
- ako znate da imate nedostatak enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), koji je uključen u metabolizam uracila i timina, ili
- ako se liječite ili ste se u zadnja 4 tjedna liječili s brivudinom, sorivudinom ili sličnim tvarima kao dio liječenja herpes zostera (vodene kozice ili herpes zoster).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Kapecitabin SUN ako

- imate bolest jetre ili bubrega
- imate ili ste imali srčanih tegoba (primjerice nepravilan srčani ritam ili bolove u prsima, čeljusti i leđima uzrokovane fizičkim naporom ili otežanim dotokom krvi u srce)
- imate bolest mozga (primjerice rak koji se proširio u mozak ili oštećenje živaca (neuropatiju))
- imate poremećaj razine kalcija (vidi se iz nalaza krvnih pretraga)
- imate šećernu bolest
- ne možete zadržati hranu ili vodu u vašem tijelu usljed jake mučnine ili povraćanja
- imate proljev
- ste dehidrirali
- imate poremećaj razine iona u krvi (poremećaj ravnoteže elektrolita, vidi se iz nalaza pretraga)
- ste ranije imali očnih tegoba jer će vam možda biti potrebna dodatna kontrola očiju
- imate tešku kožnu reakciju.

Nedostatak DPD-a: nedostatak DPD-a je rijetko stanje prisutno od rođenja, koje obično nije povezano sa zdravstvenim problemima, osim ako ne primate određene lijekove. Ako ne znate da imate nedostatak DPD-a, a uzimate lijek Kapecitabin SUN, možete dobiti teške oblike nuspojava navedenih u dijelu 4. Moguće nuspojave. Odmah se obratite svom liječniku ako ste zabrinuti zbog bilo koje nuspojave ili ako primijetite dodatne nuspojave koje nisu navedene u uputi (pogledajte dio 4. Moguće nuspojave).

Djeca i adolescenti

Kapecitabin SUN nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata. Nemojte davati lijek Kapecitabin SUN djeci i adolescentima.

Drugi lijekovi i Kapecitabin SUN

Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je vrlo važno jer istovremeno uzimanje više lijekova može pojačati ili oslabiti njihov učinak. Osobito budite oprezni ako uzimate neki od ovih lijekova:

- lijekove za giht (alopurinol)
- lijekove protiv zgrušavanja krvi (kumarini, varfarin)
- određene antivirusne lijekove (sorivudin i brivudin)
- lijekove protiv epilepsije ili tremora (fenitoin)
- lijekove za liječenje karcinoma (interferon alfa)
- ako primate terapiju zračenjem ili uzimate neke lijekove za liječenje raka (folinatna kiselina, oksilaplatin, bevacizumab, cisplatin, irinotekan)
- lijekove za liječenje nedostatka folne kiseline.

Kapecitabin SUN s hranom i pićem

Lijek Kapecitabin SUN uzmite najkasnije 30 minuta nakon jela.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjeti, o tome morate obavijestiti svog liječnika prije početka liječenja. Ne smijete uzimati lijek Kapecitabin SUN ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni. Učinkovite mjere kontracepcije moraju se primjenjivati kod pacijenata koji uzimaju Kapecitabin SUN.

Ako uzimate lijek Kapecitabin SUN, ne smijete dojiti.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

Dok uzimate lijek Kapecitabin SUN možete osjećati omaglicu, mučninu ili umor. Stoga postoji mogućnost da Kapecitabin SUN utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Nemojte upravljati vozilima ili strojevima ako osjećate omaglicu, mučninu ili umor nakon uzimanja ovog lijeka.

Kapecitabin SUN sadrži bezvodnu laktozu

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

3. Kako uzimati lijek Kapecitabin SUN

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kapecitabin SUN smije propisati samo liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv karcinoma.

Kapecitabin SUN tablete potrebno je **progutati cijele, s vodom, u roku od 30 minuta nakon obroka.**

Liječnik će Vam propisati dozu i način primjene koji je najučinkovitiji za Vas. Doza lijeka Kapecitabin SUN-a 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.

Kapecitabin SUN tablete se preporučuje uzimati 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 manje od 1250 mg/m² tjelesne površine, i moguće je da ćete uzimati tablete u različitom vremenskom razdoblju (npr. svaki dan, bez prekida).

Liječnik će Vam propisati koju dozu morate uzimati, kada je uzeti i koliko dugo je morate uzimati.

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

- Tablete uzimajte **ujutro i navečer**, kako Vam je propisao liječnik.
- Tablete uzimajte najkasnije **30 minuta nakon što završite s jelom** (doručkom i večerom).
- Od iznimne je važnosti da lijek uzimate na način koji Vam je propisao liječnik.

Ako uzmete više Kapecitabin SUN-a nego što ste trebali

Ako uzmete više Kapecitabin SUN-a nego što ste trebali, što prije se obratite svom liječniku, prije uzimanja sljedeće doze.

Ako uzmete puno više kapecitabina nego što ste trebali, mogle bi se javiti sljedeće nuspojave: mučnina ili povraćanje, proljev, upala ili vrijedovi u crijevima ili ustima, bol ili krvarenje iz crijeva ili želuca, ili depresija koštane srži (smanjenje broja nekih vrsta krvnih stanica). Ako primijetite neki od tih simptoma, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Kapecitabin SUN

Nemojte uzeti propuštenu dozu i nemojte udvostručiti sljedeću dozu. Umjesto toga nastavite uzimati lijek prema propisanom rasporedu i posavjetujte se sa svojim liječnikom.

Ako prestanete uzimati lijek Kapecitabin SUN

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

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

4. Moguće nuspojave

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

PRESTANITE odmah uzimati lijek Kapecitabin SUN 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 višu.
- **infekcija:** ako imate znakove infekcije uzrokovane bakterijama, virusima ili drugim organizmima.
- **bol u prsima:** ako osjetite bol u sredini prsnog koša, osobito ako se pojavi tijekom vježbanja.
- **Stevens-Johnsonov sindrom:** ako dobijete bolan crveni ili ljubičasto-crveni osip koji se širi i počnu se javljati mjehurići i/ili druga oštećenja na sluznici (npr. u ustima i na usnicama), osobito ako ste ranije bili osjetljivi na svjetlost ili imali infekcije dišnog sustava (npr. bronhitis) i/ili vrućicu.

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.

Uz prethodno navedene, kada se Kapecitabin SUN 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 ozbiljne, 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 lijek Kapecitabin SUN. Time će se smanjiti vjerojatnost da se nuspojave produlje i razviju u težem obliku.

Ostale nuspojave su:

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

- smanjenje broja bijelih ili crvenih krvnih stanica (vidi se iz nalaza pretraga)
- dehidracija, gubitak težine
- nesanica, depresija
- glavobolja, pospanost, omaglica, neuobičajeni osjeti na koži (utrnulost ili trnci), promjene osjeta okusa
- nadražaj oka, pojačano suzenje, crvenilo oka (konjunktivitis)
- upala vena (tromboflebitis)
- nedostatak zraka, krvarenje iz nosa, kašalj, curenje nosa
- groznica ili druge infekcije herpes virusom
- infekcije pluća ili dišnog sustava (npr. upala pluća ili bronhitis)
- krvarenje iz crijeva, zatvor, bol u gornjem dijelu trbuha, probavne tegobe, pojačani vjetrovi, suha usta
- osip kože, gubitak kose (alopecija), crvenilo kože, suha koža, svrbež (pruritus), promjena boje kože, gubitak kože, upala kože, poremećaj noktiju
- bol u zglobovima ili udovima (ekstremitetima), prsnom košu ili leđima
- vrućica, oticanje udova, osjećaj da ste bolesni
- problemi s radom jetre (vide se iz nalaza krvnih pretraga) i povišeni bilirubin (tvar koju luči jetra) u krvi.

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

- infekcije krvi, infekcije mokraćnih putova, kožne infekcije, infekcije nosa i grla, gljivične infekcije (uključujući one u ustima), gripa, upala želuca i crijeva (gastroenteritis), apsces zuba
- krvčice pod kožom (lipomi)
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući krvne pločice, razrjeđivanje krvi (vidi se iz nalaza krvnih pretraga)
- alergija
- šećerna bolest, snižene razine kalija u krvi, neishranjenost, povišeni trigliceridi u krvi
- stanje smetenosti, napadi panike, depresivno raspoloženje, smanjen libido
- poteškoće pri govoru, poremećaj pamćenja, gubitak koordinacije pokreta, poremećaj ravnoteže, nesvjestica, oštećenje živaca (neuropatija) i tegobe s osjetima
- zamagljen vid ili dvostruke slike
- vrtoglavica, bol u uhu
- nepravilan srčani ritam i osjećaj lupanja srca (aritmije), bol u prsima i srčani udar (infarkt)
- krvni ugrušci u dubokim venama, visok ili nizak krvni tlak, navale vrućine, hladni udovi (ekstremiteti), ljubičaste mrlje po koži
- krvni ugrušci u venama u plućima (plućna embolija), kolaps pluća, iskašljavanje krvi, astma, nedostatak zraka pri naporu
- opstrukcija crijeva, nakupljanje tekućine u trbuhu, 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 (žutilo kože i očiju)
- vrijedovi i mjehurići po koži, reakcija kože na sunčevo svjetlo, crvenilo dlanova, oticanje ili bol u licu
- oticanje ili ukočenost zglobova, bol u kostima, slabost ili ukočenost mišića
- nakupljanje tekućine u bubrezima, povećana učestalost mokrenja tijekom noći, inkontinencija, krv u mokraći, povišene razine kreatinina u krvi (znak poremećaja bubrežne funkcije)
- neuobičajeno krvarenje iz rodnice
- oticanje (edemi), zimica i tresavica.

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

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

- snižene razine natrija, magnezija ili kalcija u krvi, povišene razine šećera u krvi
- živčana bol
- zvonjenje ili zujanje u ušima (tinitus), gubitak sluha
- upala vena
- štucanje, promjena boje glasa
- bol ili promijenjen/abnormalan osjet u ustima, bol u čeljusti
- znojenje, noćno znojenje
- grčevi mišića
- otežano mokrenje, krv ili bjelanchevine u mokraći
- modrice ili reakcija na mjestu injekcije (posljedica primjene lijeka injekcijom u isto vrijeme).

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- suženje ili blokada suznog kanalića (stenozna suznog kanala),
- zatajenje jetre,
- upala koja dovodi do poremećaja ili blokade lučenja žuči (kolestatski hepatitis),
- specifične promjene na elektrokardiogramu (produljenje QT-intervala),
- neke vrste aritmija (uključujući fibrilaciju klijetke, 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 rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati lijek Kapecitabin SUN

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

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

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kapecitabin SUN sadrži

- Djelatna tvar je kapecitabin. Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.
- Drugi sastojci su:
 - jezgra tablete: talk (E553b), bezvodna laktoza, umrežena karmelozanatrij (E468), hipromeloza (E464), mikrokristalična celuloza (E460), magnezijev stearat (E572).
 - ovojnica tablete: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), laktoza hidrat, makrogol i žuti i crveni željezov oksid (E172).

Kako Kapecitabin SUN izgleda i sadržaj pakovanja

Kapecitabin SUN 500 mg su ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete svijetle boje breskve s utisnutom oznakom '500' s jedne strane i bez oznake s druge strane.

Svaka kutija sadrži 120 filmom obloženih tableta (12 blistera s 10 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/
Magyarország/Malta/Nederland/Norge/Österreich/
Polska/Portugal/România/Slovenija/Slovenská republika/
Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/
Hollandia/L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Países Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./τηλ./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach
Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 397 08 70

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.