

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ecansya 150 mg filmdoboz  
Ecansya 300 mg filmdoboz  
Ecansya 500 mg filmdoboz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Ecansya 150 mg filmdoboz

150 mg kapecitabin filmdobozként.

### *Ismert hatású segédanyag*

7 mg laktóz filmdobozként.

### Ecansya 300 mg filmdoboz

300 mg kapecitabin filmdobozként.

### *Ismert hatású segédanyag*

15 mg laktóz filmdobozként.

### Ecansya 500 mg filmdoboz

500 mg kapecitabin filmdobozként.

### *Ismert hatású segédanyag*

25 mg laktóz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz (doboz).

### Ecansya 150 mg filmdoboz

A filmdoboz világos barackszínű, hosszúság, bikonvex doboz, hossza 11,4 mm, szélessége 5,3 mm, „150” felirattal az egyik oldalán, a másik oldalán felirat nélkül.

### Ecansya 300 mg filmdoboz

A filmdoboz fehér-tőrtfehér színű, hosszúság, bikonvex doboz, hossza 14,6 mm, szélessége 6,7 mm, „300” felirattal az egyik oldalán, a másik oldalán felirat nélkül.

### Ecansya 500 mg filmdoboz

A filmdoboz barackszínű, hosszúság, bikonvex doboz, hossza 15,9 mm, szélessége 8,4 mm, „500” felirattal az egyik oldalán, a másik oldalán felirat nélkül.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Ecansya a következő indikációban javallott:

- a III. stádiumú (Dukes szerinti C stádium) vastagbélrákos betegek műtét utáni adjuváns kezelésére (lásd 5.1 pont).
- a metasztatikus colorectalis rák kezelésére (lásd 5.1 pont).

- platina alapú sémával kombinálva az előrehaladott gyomorrák elsővonalbeli kezelésére (lásd 5.1 pont).
- docetaxellel kombinálva (lásd 5.1 pont) lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére, eredménytelen citotoxikus kemoterápia után. Az előző terápiának tartalmaznia kell egy antraciklint.
- monoterápiaként lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrák kezelésére sikertelen taxán és antraciklin tartalmú kemoterápia után vagy olyan betegeknél, akiknél további antraciklin terápia nem javallt.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

A kezelést abba kell hagyni, ha a betegség progrediál vagy elviselhetetlen toxicitás lép fel. A szokásos és a csökkentett adagok kiszámítása a testfelszín alapján az Ecansya 1250 mg/m<sup>2</sup> és 1000 mg/m<sup>2</sup> kezdő dózisaira vonatkozóan az 1. illetve a 2. táblázatban található.

### Adagolás

Ajánlott adagolás (lásd 5.1 pont):

#### Monoterápia

*Vastagbélrák, colorectalis rák és emlőrák*

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

#### Kombinációs terápia

*Vastagbélrák, colorectalis rák és gyomorrák*

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

#### Emlőrák

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

#### Az Ecansya dózis kiszámítása

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

|                               | Dózisszint 1250 mg/m <sup>2</sup> (naponta kétszer) |                                                                                                       |        |        |                                                  |                                                  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                               | Teljes dózis<br>1250 mg/m <sup>2</sup>              | A 150 mg-os, 300 mg-os és/vagy 500 mg-os tabletták száma alkalmazásonként (alkalmazás reggel és este) |        |        | Csökkentett dózis (75%)<br>950 mg/m <sup>2</sup> | Csökkentett dózis (50%)<br>625 mg/m <sup>2</sup> |
| Testfelszín (m <sup>2</sup> ) | Dózis alkalmazásonként (mg)                         | 150 mg                                                                                                | 300 mg | 500 mg | Dózis alkalmazásonként (mg)                      | Dózis alkalmazásonként (mg)                      |
| ≤ 1,26                        | 1500                                                | -                                                                                                     | -      | 3      | 1150                                             | 800                                              |
| 1,27 – 1,38                   | 1650                                                | 1                                                                                                     | -      | 3      | 1300                                             | 800                                              |
| 1,39 – 1,52                   | 1800                                                | -                                                                                                     | 1      | 3      | 1450                                             | 950                                              |
| 1,53 – 1,66                   | 2000                                                | -                                                                                                     | -      | 4      | 1500                                             | 1000                                             |
| 1,67 – 1,78                   | 2150                                                | 1                                                                                                     | -      | 4      | 1650                                             | 1000                                             |
| 1,79 – 1,92                   | 2300                                                | -                                                                                                     | 1      | 4      | 1800                                             | 1150                                             |
| 1,93 – 2,06                   | 2500                                                | -                                                                                                     | -      | 5      | 1950                                             | 1300                                             |
| 2,07 – 2,18                   | 2650                                                | 1                                                                                                     | -      | 5      | 2000                                             | 1300                                             |
| ≥ 2,19                        | 2800                                                | -                                                                                                     | 1      | 5      | 2150                                             | 1450                                             |

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

|                               | Dózisszint 1000 mg/m <sup>2</sup> (naponta kétszer) |                                                                                                       |        |        |                                                  |                                                  |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                               | Teljes dózis<br>1000 mg/m <sup>2</sup>              | A 150 mg-os, 300 mg-os és/vagy 500 mg-os tabletták száma alkalmazásonként (alkalmazás reggel és este) |        |        | Csökkentett dózis (75%)<br>750 mg/m <sup>2</sup> | Csökkentett dózis (50%)<br>500 mg/m <sup>2</sup> |
| Testfelszín (m <sup>2</sup> ) | Dózis alkalmazásonként (mg)                         | 150 mg                                                                                                | 300 mg | 500 mg | Dózis alkalmazásonként (mg)                      | Dózis alkalmazásonként (mg)                      |
| ≤ 1,26                        | 1150                                                | 1                                                                                                     | -      | 2      | 800                                              | 600                                              |
| 1,27 – 1,38                   | 1300                                                | -                                                                                                     | 1      | 2      | 1000                                             | 600                                              |
| 1,39 – 1,52                   | 1450                                                | 1                                                                                                     | 1      | 2      | 1100                                             | 750                                              |
| 1,53 – 1,66                   | 1600                                                | -                                                                                                     | 2      | 2      | 1200                                             | 800                                              |
| 1,67 – 1,78                   | 1750                                                | 1                                                                                                     | 2      | 2      | 1300                                             | 800                                              |
| 1,79 – 1,92                   | 1800                                                | -                                                                                                     | 1      | 3      | 1400                                             | 900                                              |
| 1,93 – 2,06                   | 2000                                                | -                                                                                                     | -      | 4      | 1500                                             | 1000                                             |
| 2,07 – 2,18                   | 2150                                                | 1                                                                                                     | -      | 4      | 1600                                             | 1050                                             |
| ≥ 2,19                        | 2300                                                | -                                                                                                     | 1      | 4      | 1750                                             | 1100                                             |

#### Az adagolás módosítása a kezelés folyamán

##### Általános

A kapecitabin adagolás toxikus hatásai tüneti kezeléssel és/vagy az adagolás módosításával (a kezelés megszakításával vagy a dózis csökkentésével) kezelhetők. Ha az adagot egyszer már csökkentették, ez nem emelhető újra egy későbbi időpontban. Olyan toxicitások megjelenése esetén, melyek a kezelőorvos megítélése szerint nem valószínű, hogy súlyossá vagy életveszélyessé válhatnak, pl. alopecia, megváltozott ízlelés, körömelváltozások, a kezelés ugyanazzal az adagolással folytatható, dóziscsökkentés vagy a kezelés megszakítása nélkül. A kapecitabin-kezelésben részesülő betegekkel közölni kell, hogy a tabletták szedését azonnal abba kell hagyni, ha közepes vagy súlyos toxicitást észlelnek. A toxicitás miatt kihagyott kapecitabin adagokat nem kell pótolni. Toxicitás esetén a következő dózismódosítások javasolhatók:

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

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

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

#### Hematológia

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

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

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

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

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

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

Ez a javaslat minden indikációban és minden speciális betegcsoportra érvényes.

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

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

#### Az adagolás módosítása speciális betegcsoportokon

##### *Májkárosodás*

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

##### *Vesekárosodás*

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

##### *Idősek*

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

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

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

##### *Gyermekek és serdülők*

A kapecitabinnak gyermekpopulációban vastagbél-, colorectális-, gyomor- és emlőrák javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

#### Az alkalmazás módja

Az Ecansya tablettát egészben étkezés után 30 percen belül, vízzel kell lenyelni.

Az Ecansya tablettát nem szabad szétörtni vagy szétvágni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- Fluoropirimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben.
- A készítmény hatóanyagával, a kapecitabinnal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, valamint fluorouracillal szembeni túlérzékenység.
- Ismert, teljes dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) -aktivitás hiány (lásd 4.4 pont).
- Terhesség és szoptatás.
- Súlyos leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia.
- Súlyos májkárosodás.
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 30 ml/perc alatt).

- Nemrégiben alkalmazott vagy együttadott brivudinnal történő kezelés (lásd 4.4 és 4.5 pont gyógyszerkölsönhatásokra vonatkozó részei).
- Amennyiben a kombinációs kezelési sémákban szereplő bármely gyógyszerrel szemben ellenjavallat áll fenn, az érintett gyógyszer nem alkalmazható.

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

##### Dózislimitáló toxikus hatások

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

##### Diarrhoea

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

##### Dehidráció

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

##### Kéz-láb szindróma

Kéz-láb szindróma (egyéb elnevezései: kéz-láb bőrreakció vagy palmo-plantaris erythrodisaesthesia vagy kemoterápia által kiváltott acralis erythema). Az 1. fokozatú kéz-láb szindróma definíciója: zsibbadás, disaesthesia/paraesthesia, bizsergés, a kezek és/vagy lábak fájdalommentes duzzadása vagy erythemája, és/vagy diszkomfort érzés, mely nem akadályozza a beteg normális tevékenységét. 2. fokozatú kéz-láb szindróma: a kezek és/vagy lábak fájdalmas erythemája és duzzadása, és/vagy diszkomfort érzés, mely érinti a beteg napi tevékenységét. 3. fokozatú kéz-láb szindróma: a kezek és/vagy lábak nedves desquamatiója, ulcerációja, hólyagosodása és súlyos fájdalmai, és/vagy súlyos diszkomfort érzés, mely a beteget munkaképtelenné teszi és a napi tevékenységeket is képtelen elvégezni. A tartós vagy súlyos kéz-láb szindróma (2. fokozatú és annál súlyosabb) végső soron az ujjlenyomat elvesztéséhez vezethet, ami befolyásolhatja a beteg azonosítását. Ha a 2. vagy 3. fokozatú kéz-láb szindróma jelentkezik, a kapecitabin adását meg kell szakítani a tünetek megszűnéséig, vagy az 1. fokozatú intenzitás eléréséig. A 3. fokozatú kéz-láb szindróma után a továbbiakban csökkentett kapecitabin adagokat kell adni. Ha a kapecitabint és a ciszplatint kombinációban adják, a B<sub>6</sub>-vitamin (piridoxin) alkalmazása nem ajánlott a kéz-láb szindróma tüneti vagy másodlagos profilaktikus kezelésére, mivel a publikált jelentések szerint a ciszplatin hatását csökkentheti. Van rá néhány bizonyíték, hogy az Ecansya-val kezelt betegeknél a dexpantenol hatásos a kéz-láb szindróma profilaxisára.

##### Kardiotoxicitás

A fluoropirimidin terápiával kapcsolatosan beszámoltak kardiotoxikus hatásokról mint szívizominfarktus, angina, dysrhythmiák, cardiogen shock, hirtelen halál és elektrokardiográfiai változások (beleértve a nagyon ritkán előforduló, QT-intervallum megnyúlással járó eseteket is). Ezek a mellékhatások gyakrabban jelentkezhetnek olyan betegeken, akik anamnézisében koronáriabetegség

szerepel. Kapecitabinnal kezelt betegeken cardialis arrhythmia (beleértve a kamrafibrillációt, torsade de pointes-t és bradycardiát is), angina pectoris, szívizominfarktus, szívelégtelenség és cardiomyopathia fordult elő. Olyan betegek esetében, akiknek az anamnézisében jelentős szívbetegség, arrhythmia és angina pectoris fordult elő, óvatosan kell eljárni (lásd 4.8 pont).

#### Hypo- vagy hypercalcaemia

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

#### Központi vagy perifériás idegrendszeri betegség

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

#### Diabetes mellitus vagy elektrolitzavarok

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

#### Kumarin-származék antikoagulánsok

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

#### Brivudin

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

#### Májkárosodás

Minthogy nincsenek adatok a készítmény biztonságosságáról és hatékonyságáról májkárosodott betegeken, a kapecitabin-kezelést gondosan monitorozni kell enyhe és közepes májműködési zavarban szenvedő betegeknél, tekintet nélkül arra, hogy van-e májmetasztázisuk. A kapecitabin-kezelést meg kell szakítani, ha a kezelés következtében a bilirubin emelkedése  $> 3,0$ -szorosa a normális felső határnak, vagy a kezelés következtében a máj-transzaminázok emelkedése (ALT, AST)  $> 2,5$ -szerese a normális felső határnak. A kezelés kapecitabin monoterápiával folytatható, ha a bilirubinszint a normális felső határ  $\leq 3,0$ -szorosáig, vagy a máj aminosztransferázai a normális felső határ  $\leq 2,5$ -szereséig csökkennek.

#### Vesekárosodás

A 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások incidenciája mérsékelt vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance 30 - 50 ml/perc) magasabb az összpopulációhoz hasonlítva (lásd 4.2 pont és 4.3 pont).

#### Dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD)-hiány

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



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

#### Teljes DPD-hiány

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

#### Részleges DPD-hiány

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

#### A DPD-hiány szűrése

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

A károsodott vesefunkció az uracil vérszintjének emelkedéséhez vezethet, ami a DPD-hiány téves diagnózisának kockázatával jár a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. A kapecitabin ellenjavallt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

#### A DPD-hiány genotípusos jellemzése

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

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

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

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

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

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

#### A DPD-hiány fenotípusos jellemzése

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

A kezelést megelőzően mért magas uracilkoncentráció a toxicitás fokozott kockázatával jár. Az uracilszint teljes és részleges DPD-hiányt meghatározó küszöbértékeivel kapcsolatos bizonytalanságok ellenére a  $\geq 16$  ng/ml és  $< 150$  ng/ml értékű uracilszintet a részleges DPD-hiányra utaló jelnek kell tekinteni, ami összefüggésben áll a fluoropirimidinek okozta toxicitás fokozott kockázatával. A vér  $\geq 150$  ng/ml-nél magasabb uracilszintje a teljes DPD-hiányra utaló jelként kezelendő, ami összefüggésben áll az életveszélyes vagy halálos, fluoropirimidinek okozta toxicitás kockázatával. Az uracil vérszintjét elővigyázatossággal kell kiértékelni károsodott vesefunkciójú betegek esetében (lásd fentebb „A DPD-hiány szűrése” című pontot).

#### Szemészeti szövödmények

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

#### Súlyos bőrreakciók

Az Ecansya súlyos bőrreakciókat okozhat, mint pl. Stevens-Johnson szindróma és toxicus epidermalis necrolysis. Az Ecansya adását véglegesen be kell fejezni azoknál a betegeknél, akiknél az Ecansya-kezelés alatt súlyos bőrreakciót tapasztalnak.

Mivel a gyógyszer segédanyagként laktózt tartalmaz, ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

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

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

#### Kölsönhatás más gyógyszerekkel

##### Brivudin

Egy klinikailag jelentős interakciót figyeltek meg a brivudin és a fluoroprimidinek (pl.: kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur) között, ennek oka, hogy a brivudin gátolja a dihidropirimidin-dehidrogenázt. Ez az interakció, melynek következtében nő a fluoropirimidin toxicitása, fatális kimenetelű lehet. A brivudint tehát tilos egyidejűleg kapecitabinnal alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont). Legalább 4 hetes várakozási időnek kell eltelnie a brivudinnal történő kezelés befejezése és a kapecitabin-kezelés megkezdése között. A brivudin-kezelést 24 órával az utolsó kapecitabin adag beadását követően el lehet kezdeni.

##### Citokróm P-450 2C9 szubsztrátok

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

##### Kumarin származék antikoagulánsok

Megváltozott koagulációs paraméterek és/vagy vérzés fordult elő kapecitabin és egyidejű kumarin származék antikoaguláns, pl. warfarin vagy fenprokumon együttládása esetén. Ezek a mellékhatások a kezelés megkezdése után néhány napon vagy néhány hónapon belül, és néhány esetben a kapecitabin-kezelés abbahagyása után egy hónapon belül fordultak elő.

Egy klinikai farmakokinetikai interakció vizsgálatban egyetlen 20 mg-os warfarin dózis beadása után a kapecitabin-kezelés 57%-kal növelte az S-warfarin AUC-ját és 91%-kal az INR értéket. Minthogy az R-warfarin metabolizmusa nem változott, az eredmények arra utalnak, hogy a kapecitabin „down”-regulálja a 2C9 izoenzimet de nem befolyásolja az 1A2 és 3A4 izoenzimet. A kumarin származék antikoaguláns és kapecitabint egyidejűleg szedő betegeknél a koagulációs paraméterek (PT vagy INR) változásait rendszeresen ellenőrizni kell és az antikoaguláns adagját megfelelően módosítani kell.

#### Fenitoin

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

#### Folinsav/folsav

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

#### Antacidok

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

#### Allopurinol

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

#### Alfa-interferon

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

#### Radioterápia

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

#### Oxaliplatin

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

#### Bevacizumab

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

#### Kölcsönhatás étellel

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

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

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

Fogamzóképes nőknek azt kell tanácsolni, hogy a kapecitabin-kezelés alatt kerüljék el a teherbeesést. Ha a beteg a kapecitabin-kezelés alatt terhes lesz, el kell neki magyarázni a magzatot fenyegető potenciális veszélyeket. A kezelés időtartama alatt és az utolsó kapecitabin adag bevitelét követő 6 hónapban egy hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

Genetikai toxicitási megállapítások alapján, annak a férfibetegnek, akinek fogamzóképes női partnere van, hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia az Ecansya-kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követő 3 hónapban.

#### Terhesség

A kapecitabin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, mindazonáltal feltételezni kell, hogy terhes nőnek adva a kapecitabin károsíthatja a magzatot. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), a kapecitabin magzatelhalást okozott, és teratogén hatású volt. Ezek a hatások a fluoropirimidin származékok várható hatásai. A kapecitabin terhességben ellenjavallt.

#### Szoptatás

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

#### Termékenység

Nincs adat az Ecansya termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban. Az Ecansya pivotalis vizsgálatában csak olyan fogamzóképes korú nők és férfiak voltak beválasztva, akik beleegyeztek abba, hogy a terhesség elkerülése érdekében elfogadható fogamzásgátló módszert használnak a vizsgálat időtartama alatt, és utána még megfelelő ideig.

Állatkísérletek során termékenységre gyakorolt hatást figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

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

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

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

#### A biztonságossági profil összegzése

A kapecitabin összesített biztonságossági profilja több mint 3000 beteg adatain alapszik, akiket kapecitabin monoterápiával vagy kapecitabin és különböző kemoterápiás sémák kombinációjával kezeltek többféle indikációban. A kapecitabin monoterápia biztonságossági profilja a metasztatikus emlőrákban, metasztatikus colorectalis rákban és vastagbélrák adjuváns kezelésében hasonló. A legfontosabb vizsgálatok részleteit, beleértve a vizsgálati terveket és a fő hatásossági eredményeket lásd az 5.1 pontban.

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

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 4. illetve az 5. táblázat sorolja fel azokat a mellékhatásokat, amelyek a vizsgáló szerint lehetséges, valószínű vagy közvetett módon függenek össze a monoterápiában adott kapecitabin (4. táblázat),

illetve a kapecitabin és különböző kemoterápiás sémák kombinált, többféle indikációban történő alkalmazása esetén (5. táblázat). A gyógyszer mellékhatások csoportosítása a következő gyakorisági kategóriák szerint történt: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### *Kapecitabin monoterápia*

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

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

| Szervrendszer                                                  | Nagyon gyakori<br><i>Minden fokozat</i> | Gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                                      | Nem gyakori<br><i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>                                                                                                            | Ritka/Nagyon ritka<br>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok) |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>               | -                                       | Herpesz vírus fertőzés,<br>Nasopharyngitis,<br>Alsó-légúti fertőzések | Sepsis, Húgyúti fertőzések,<br>Cellulitis,<br>Tonsillitis,<br>Pharyngitis,<br>Orális candidiasis,<br>Influenza,<br>Gastroenteritis,<br>Gombás fertőzés,<br>Fertőzés,<br>Fogtályog                                |                                                                |
| <i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</i>       | -                                       | -                                                                     | Lipoma                                                                                                                                                                                                           |                                                                |
| <i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i> | -                                       | Neutropenia,<br>Anaemia                                               | Láz<br>neutropenia,<br>Pancytopenia,<br>Granulocytopenia,<br>Thrombocytopenia,<br>Leukopenia,<br>Haemolyticus anaemia,<br>Megnövekedett nemzetközi normalizált arány (INR)/<br>Meghosszabbodott protrombin-ideje |                                                                |
| <i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>                    | -                                       | -                                                                     | Hiperszenzitivitás                                                                                                                                                                                               | Angiooedema (ritka)                                            |

| Szervrendszer                                                     | Nagyon gyakori<br><i>Minden fokozat</i> | Gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                      | Nem gyakori<br><i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>                                         | Ritka/Nagyon ritka<br><i>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)</i>                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek</i>           | Anorexia                                | Dehidráció, Súlycsökkenés                             | Diabetes, Hypokalaemia, Étvágyzavar, Alultápláltság, Hypertriglyceridaemia                                                                    |                                                                                                                            |
| <i>Pszichiátriai kórképek</i>                                     | -                                       | Álmatlanság, Depresszió                               | Zavart állapot, Pánikroham, Depressziós hangulat, Csökkent libido                                                                             |                                                                                                                            |
| <i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>                        | -                                       | Fejfájás, Letargia, Szédülés, Paraesthesia, Dysgeusia | Aphasia, Memóriazavar, Ataxia, Syncope, Egyensúlyzavar, Érzékelési zavar, Perifériás neuropathia                                              | Toxikus leukoencephalopathia (nagyon ritka)                                                                                |
| <i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>                       | -                                       | Fokozott könnyezés, Conjunctivitis, Szem irritáció    | Csökkent látásélesség, Diplopia                                                                                                               | Könnycsatorna szűkület (ritka), szaruhártya betegségek (ritka), keratitis (ritka), keratitis punctata (ritka)              |
| <i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i> | -                                       | -                                                     | Vertigo, Fülfájás                                                                                                                             |                                                                                                                            |
| <i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>            | -                                       | -                                                     | Instabil angina, Angina pectoris, Myocardialis ischaemia/infarctus, Pitvarfibrilláció, Arrhythmia, Tachycardia, Sinus tachycardia, Palpitáció | Kamrafibrilláció (ritka), QT meghosszabbodás (ritka), Torsade de pointes (ritka), Bradycardia (ritka), Vasospasmus (ritka) |
| <i>Érbetegségek és tünetek</i>                                    | -                                       | Thrombophlebitis                                      | Mélyvénás thrombosis, Hipertenzió, Petechiák, Hipotenzió, Hóhullám, Hideg végtagok                                                            |                                                                                                                            |

| Szervrendszer                                                         | Nagyon gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                | Gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                                                                                                                             | Nem gyakori<br><i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>                                                                | Ritka/Nagyon ritka<br>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek       | -                                                      | Dyspnoe, Epistaxis, Köhögés, Rhinorrhoea                                                                                                                     | Tüdőembólia, Pneumothorax, Haemoptysis, Asthma, Terhelésre jelentkező nehézlégzés                                                                                    |                                                                                                                                                           |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek                                | Hasmenés, Hányás, Hányinger, Stomatitis, Hasi fájdalom | Gastrointestinalis vérzés, Székrekedés, Felhasi fájdalom, Dyspepsia, Flatulencia, Szájszárazság                                                              | Bélelzáródás, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysphagia, Alhasi fájdalom, Oesophagitis, Hasi diszkomfort, Gastrooesophagealis reflux betegség, Colitis, Véres széklet |                                                                                                                                                           |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                | -                                                      | Hyperbilirubinaemia, Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények                                                                                                 | Sárgaság                                                                                                                                                             | Májelégtelenség (ritka), cholestaticus hepatitis (ritka)                                                                                                  |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma**        | Bőrkiütés, Alopecia, Erythema, Bőrszárazság, Pruritus, Bőr hyperpigmentatio, Macularis bőrkiütés, Bőrhámlás, Dermatitis, Pigmentáció zavara, Köröm eltérések | Hólyag, Bőrfekély, Bőrkiütés, Urticaria, Fényérzékenységi reakció, Palmaris erythema, Arcduzzadás, Purpura, Sugárzás okozta „recall” szindróma                       | Cutan lupus erythematosus (ritka), Súlyos bőrreakciók, mint pl. Steven-Johnson szindróma és toxikus epidermalis necrolysis (nagyon ritka) (lásd 4.4 pont) |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | -                                                      | Végtagfájdalom, Hátfájás, Arthralgia                                                                                                                         | Ízületi duzzadás, Csontfájdalom, Arcfájás, Izommerevség, Izomgyengeség                                                                                               |                                                                                                                                                           |
| Vese és húgyúti betegségek és tünetek                                 | -                                                      | -                                                                                                                                                            | Hydronephrosis, Vizelet incontinentia, Haematuria, Nocturia, Emelkedett kreatininszint a vérben                                                                      |                                                                                                                                                           |

| Szervrendszer                                                             | Nagyon gyakori<br><i>Minden fokozat</i> | Gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                              | Nem gyakori<br><i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i> | Ritka/Nagyon ritka<br>(Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok) |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i> | -                                       | -                                                             | Hüvelyi vérzés                                                                                        |                                                                |
| <i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>           | Fáradtság, Asthenia                     | Pyrexia, Perifériás oedema, Rossz közérzet, Mellkasi fájdalom | Oedema, Hidegrázás, Influenzaszerű betegség, Borzongás, Emelkedett testhőmérséklet                    |                                                                |

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

#### *A kapecitabin kombinációs terápiában*

Az 5. táblázat azokat a mellékhatásokat sorolja fel, melyek a kapecitabin és különböző kemoterápiás szerek kombinációjának többféle indikációban történő alkalmazásával függenek össze, több mint 3000 beteg biztonságossági adatai alapján. A mellékhatások a jelentős klinikai vizsgálatok bármelyikében észlelt legmagasabb incidenciának megfelelően kerültek be a megfelelő gyakorisági csoportba (Nagyon gyakori vagy Gyakori) és csak akkor lettek feltüntetve, ha a kapecitabin monoterápia során észlelteken **kívül** tapasztalták azokat vagy amelyek előfordulása **nagyobb gyakorisági kategóriába** esett a kapecitabin monoterápiához hasonlítva (lásd 4. táblázat). A kapecitabin kombinációs terápia során jelentett nem gyakori mellékhatások megegyeznek a kapecitabin monoterápia vagy a kombinációs gyógyszer monoterápiája során jelentett mellékhatásokkal (irodalomban és/vagy a vonatkozó alkalmazási előírásban).

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

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

| Szervrendszer                                   | Nagyon gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                                  | Gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                                                                                                      | Ritka/Nagyon ritka (Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok) |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i> | -                                                                        | Herpes zoster, Húgyúti fertőzés, Orális candidiasis, Felső-légúti fertőzés, Rhinitis, Influenza, <sup>+</sup> Fertőzés, Orális herpes |                                                             |
| <i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri</i>        | <sup>+</sup> Neutropenia, <sup>+</sup> Leukopenia, <sup>+</sup> Anaemia, | Csontvelő depresszió, <sup>+</sup> Láz                                                                                                |                                                             |



| <b>Szervrendszer</b>                                                   | <b>Nagyon gyakori<br/><i>Minden fokozat</i></b>                                                           | <b>Gyakori<br/><i>Minden fokozat</i></b>                                                                                                                                                                                                         | <b>Ritka/Nagyon ritka (Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)</b> |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <i>betegségek és tünetek</i>                                           | Neutropániás láz, Thrombocytopenia                                                                        | neutropenia                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                    |
| <i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>                            | -                                                                                                         | Hiperszenzitivitás                                                                                                                                                                                                                               |                                                                    |
| <i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>               | Étvágycsökkenés                                                                                           | Hypokalaemia, Hyponatraemia, Hypomagnesaemia, Hypocalcaemia, Hyperglykaemia                                                                                                                                                                      |                                                                    |
| <i>Pszichátriai kórképek</i>                                           | -                                                                                                         | Alvászavar, szorongás                                                                                                                                                                                                                            |                                                                    |
| <i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>                             | Paraesthesia, Dysaesthesia, Perifériás neuropathia, Perifériás szenzoros neuropathia, Dysgeusia, Fejfájás | Neurotoxicitás, Tremor, Neuralgia, Hiperszenzitivitás, Hypaesthesia                                                                                                                                                                              |                                                                    |
| <i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>                            | Fokozott könnytermelés                                                                                    | Látászavarok, Szemszárazság, Szemfájdalom, Látásromlás, Homályos látás                                                                                                                                                                           |                                                                    |
| <i>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</i>      | -                                                                                                         | Tinnitus, Hypacusis                                                                                                                                                                                                                              |                                                                    |
| <i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>                 | -                                                                                                         | Pitvarfibrilláció, Cardialis ischaemia/infarktus                                                                                                                                                                                                 |                                                                    |
| <i>Érbetegségek és tünetek</i>                                         | Alsó végtagi ödéma, Hipertenzió, <sup>+</sup> Embólia és trombózis                                        | Kipirulás, Hypotonia, Hipertenzív krízis, Hőhullámok, Phlebitis                                                                                                                                                                                  |                                                                    |
| <i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i> | Torokgyulladás, Garat dysaesthesia                                                                        | Csuklás, Garat és gégefájdalom, Dysphonia                                                                                                                                                                                                        |                                                                    |
| <i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>                          | Székrekedés, Emésztési zavar                                                                              | A tápcsatorna felső szakaszából eredő vérzés, Száj kifelékelyesedés, Gastritis, Puffadás, Gastroesophagealis reflux betegség, Szájfájdalom, Nyelési fájdalom, Rektális vérzés, Alhasi fájdalom, Orális dysaesthesia, Orális paraesthesia, Orális |                                                                    |

| Szervrendszer                                                         | Nagyon gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                         | Gyakori<br><i>Minden fokozat</i>                                                                                                                                                                                                                            | Ritka/Nagyon ritka (Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok) |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                       |                                                                 | hypoesthesia, Hasi diszkomfort                                                                                                                                                                                                                              |                                                             |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek                                | -                                                               | Kóros májfunkció                                                                                                                                                                                                                                            |                                                             |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei                    | Hajhullás, Köröm elváltozás                                     | Hyperhidrosis, Eritémás kiütés, Urticaria, Éjszakai izzadás                                                                                                                                                                                                 |                                                             |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | Izomfájdalom, Ízületi fájdalom, Végtagfájdalom                  | Állkapocs-fájdalom, Izomgörcs, Szájzár, Izomgyengeség                                                                                                                                                                                                       |                                                             |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                                | -                                                               | Haematuria, Proteinuria, Csökkent renális kreatinin clearance, Dysuria                                                                                                                                                                                      | Dehidratációt követő akut veseelégtelenség (ritka)          |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók              | Láz, Gyengeség, <sup>†</sup> Letargia, Hőmérséklet-intolerancia | Nyálkahártyagyulladás, Végtagfájdalom, Fájdalom, Hidegrázás, Mellkasi fájdalom, Influenza-szerű megbetegedések, <sup>†</sup> Láz, Infúzióval összefüggő reakciók, Injekció helyén fellépő reakciók, Fájdalom az infúzió helyén, Fájdalom az injekció helyén |                                                             |
| Sérülés, mérgezés, és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények       | -                                                               | Zúzdás                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                             |

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

#### Kiemelt mellékhatások leírása

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

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

dózisban 3 hetente, az 1-14. napokon naponta kétszer alkalmazva, a kéz-láb szindrómát 22-30%-os gyakorisággal figyelték meg kombinációs kezelés esetén.

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

#### Hasmenés (lásd 4.4 pont)

A kapecitabin hasmenést válthat ki, amit a betegek legfeljebb 50%-ánál tapasztaltak.

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

#### Kardiotoxicitás (lásd 4.4 pont)

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

#### Encephalopathia

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

#### Kapecitabin tartalmú tabletták széttörésének vagy szétvágásának veszélye

A kapecitabin tartalmú tabletták széttörése vagy szétvágása esetén a következő mellékhatásokat jelentették: szem irritáció, szem duzzanat, bőrkütiés, fejfájás, parasthesia, hasmenés, hányinger, gyomor irritáció és hányás.

#### Különleges betegcsoportok

##### Idősek (lásd 4.2 pont)

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

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

### Nem

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

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

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

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek

Az akut túlادagolás tünetei az émelygés, hányás, hasmenés, mucositis, gastrointestinalis irritáció és vérzés, csontvelő depresszió.

### Kezelés

A kezelésnek magába kell foglalnia a szokásos terápiás és támogató orvosi beavatkozásokat, mely a meglévő klinikai tünetek kezelését és az esetleges komplikációk megelőzését célozza.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

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

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

### Vastagbél és colorectalis rák:

#### Adjuváns kapecitabin monoterápia vastagbélrákban

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

#### Adjuváns kombinált terápia vastagbélrákban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban, III. stádiumban (Dukes C stádium) lévő vastagbélrákos betegeken nyert adatok alátámasztják a kapecitabin oxaliplatinnal történő kombinált alkalmazását (XELOX) vastagbélrákos betegek adjuváns kezelése során (NO16968 vizsgálat). Ebben a vizsgálatban 944 beteget randomizáltak kapecitabin-kezelésre, 3 hetes ciklusok ismétlésével, 24 héten keresztül (1000 mg/m<sup>2</sup>, naponta kétszer két hétig, amit 1 hetes gyógyszermentes periódus követ), oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m<sup>2</sup> intravénás infúzióban, 2 órán át az 1. napon, háromhetente), illetve 942 beteget randomizáltak bolus 5-FU és leukovorin kezelésre. A kezelni-szándékozott (ITT) populációban a betegségmentes túlélés elsődleges analízise szerint a XELOX-kezelés szignifikánsan jobbnak bizonyult az 5-FU/LV-nál (relatív hazard 0,80, 95%-os CI = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). A 3-éves betegségmentes túlélés aránya 71% volt a XELOX, míg 67% az 5-FU/LV esetén. A másodlagos végpont, a relapszusmentes túlélés analízise alátámasztja ezeket az eredményeket, a XELOX-kezelés esetén az 5-FU/LV-kezeléshez viszonyítva a relatív hazard 0,78 (95%-os CI = [0,67; 0,92]; p = 0,0024). A XELOX jobb teljes túlélést jelző tendenciát mutatott, relatív hazard 0,87 (95%-os CI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486) ami a halálozási rizikó 13%-os csökkenését jelenti. Az 5 éves teljes túlélési arány 78% volt a XELOX-nál, szemben az 5-FU/LV-nál észlelt 74%-kal. A hatásossági adatokat a teljes túlélés esetén 59 hónapos, a betegségmentes túlélés tekintetében 57 hónapos medián obszervációs időtartam során nyerték. A kezelni-szándékozott populációban a kezelés nemkívánatos események miatti abbahagyásának aránya nagyobb volt a XELOX kombinációs kezelési karon (21%), mint az 5-FU/LV monoterápiás karon (9%).

#### Kapecitabin monoterápia metasztatikus colorectalis rákban

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

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

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálat (NO16966) alapján a kapecitabin alkalmazható oxaliplatinnal vagy oxaliplatinnal és bevacizumabbal kombinálva a metasztatikus

colorectalis rák elsővonalbeli kezelésére. A vizsgálat két részből állt; az első két-karú részből, melyben 634 beteget randomizáltak két különböző kezelési csoportba, vagyis a XELOX vagy a FOLFOX-4 csoportba; ezt követte egy  $2 \times 2$  faktoriális rész, melyben 1401 beteget randomizáltak négy különböző kezelési csoportba, melyek a következők voltak: XELOX és placebo, FOLFOX-4 és placebo, XELOX és bevacizumab, illetve FOLFOX-4 és bevacizumab. Lásd a kezelési sémákat bemutató 6. táblázatot.

6. táblázat Kezelési sémák a NO16966 vizsgálatban (mCRC)

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

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

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

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

| PRIMER ANALÍZIS                                                   |                                 |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| XELOX/XELOX+P/<br>XELOX+BV<br>(EPP*: n = 967; ITT**:<br>n = 1017) |                                 | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/<br>FOLFOX-4+BV<br>(EPP*: n = 937; ITT**: n = 1017) |
| Populáció                                                         | Medián idő az eseményig (napok) | HR<br>(97,5% CI)                                                        |
| Paraméter: Progressziómentes túlélés                              |                                 |                                                                         |

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

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

Egy randomizált, kontrollos III. fázisú vizsgálatban (CAIRO) a kapecitabin alkalmazásának hatását vizsgálták a metasztatikus colorectalis rák elsővonalbeli kezelése során, 3 hetente 2 hétig adott 1000 mg/m<sup>2</sup> kezdő adagban, irinotekánnal kombinálva. Nyolcszázhusz beteg kapott random módon szekvenciális kezelést (n = 410) vagy kombinációs kezelést (n = 410). A szekvenciális kezelés a következőket tartalmazta: elsővonalbeli kapecitabin-kezelés (1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 14 napig), másodvonalbeli irinotekán (350 mg/m<sup>2</sup> az 1. napon) és harmadvonalbeli kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 14 napig) oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m<sup>2</sup> az 1. napon). A kombinációs kezelés a következőket tartalmazta: elsővonalbeli kapecitabin-kezelés (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 14 napig) irinotekánnal kombinálva (250 mg/m<sup>2</sup> az 1. napon) és másodvonalbeli kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer, 14 napig) oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m<sup>2</sup> az 1. napon). Minden kezelési ciklust 3 hetes intervallumokban alkalmazták. Az elsővonalbeli kezelés során a medián progresszió-mentes periódus a beválasztás szerinti populációban 5,8 hónap volt (95%-os CI: 5,1 - 6,2 hónap) kapecitabin monoterápia esetén és 7,8 hónap (95%-os CI: 7,0 - 8,3 hónap; p = 0,0002) a XELIRI esetén. Azonban ez a gastrointestinalis toxicitás és neutropénia megnövekedett incidenciájával járt az elsővonalbeli XELIRI terápia során (26% és 11% a XELIRI és elsővonalbeli kapecitabin terápiánál).

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

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

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

neutropeniát, melyet gyakrabban jelentetek a FOLFIRI-vel kezelt betegeknél.

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

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

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollós, II. fázisú vizsgálat (AIO KRK 0604) adatai megerősítik a  $800 \text{ mg/m}^2$  kezdő dózisban, 3 hetente 2 hétig, irinotekánnal és bevacizumabbal kombinálva adott kapecitabin alkalmazását a metasztatikus colorectalis rák elsővonalbeli kezelésére. 120 beteg került random módon a módosított XELIRI csoportba, ahol a kezelés a következőket tartalmazta: kapecitabin ( $800 \text{ mg/m}^2$  naponta kétszer két hétig adva, amit hétnapos szünet követ), irinotekán ( $200 \text{ mg/m}^2$  30 perces infúzióban az 1. napon, minden 3. héten) és bevacizumab ( $7,5 \text{ mg/kg}$  30-90 perces infúzióban az 1. napon, minden 3. héten). 127 beteg került random módon a következő kezelésben részesülő csoportba: kapecitabin ( $1000 \text{ mg/m}^2$  naponta kétszer két hétig adva, amit hétnapos szünet követ), oxaliplatin ( $130 \text{ mg/m}^2$  2 órás infúzió az 1. napon, minden 3. héten) és bevacizumab ( $7,5 \text{ mg/kg}$  30-90 perces infúzió az 1. napon, minden 3. héten). A vizsgálati populáció 26,2 hónapos átlagos követési periódusát követő a kezelési válaszokat az alábbi táblázat mutatja.

8. táblázat AIO KRK vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei

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

#### Kombinációs terápia metasztatikus colorectalis rák másodvonalbeli kezelésében

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollós, III. fázisú klinikai vizsgálat (NO16967) adatai megerősítik a kapecitabin alkalmazását oxaliplatinnal kombinálva a metasztatikus colorectalis rák másodvonalbeli kezelésében. Ebben a vizsgálatban 627, olyan metasztatikus colorectalis carcinomában szenvedő beteget, akiket előzetesen elsővonalbeli terápiaként fluoropirimidinnel kombinált irinotekánnal kezelték, XELOX- vagy FOLFOX-4-kezelésre randomizáltak. A XELOX



és a FOLFOX-4 (placebo vagy bevacizumab hozzáadása nélkül) adagolási sémáját lásd a 6. táblázatban. A XELOX legalább olyan hatásosnak bizonyult mint a FOLFOX-4 a progressziómentes túlélés vonatkozásában, a protokoll szerinti populációban és a beválasztás szerinti populációban (lásd 9. táblázat). Az eredmények azt mutatták, hogy a XELOX egyenértékű a FOLFOX-4 kezeléssel a teljes túlélés tekintetében (lásd 9. táblázat). A medián követési idő az elsődleges analízis idején a beválasztás szerinti populációban 2,1 év volt; egy további hathónapos követés utáni analízis adatai is szerepelnek a 9. táblázatban.

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

| PRIMER ANALÍZIS                          |                                 |                                             |                   |
|------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|
| XELOX<br>(PPP*: n = 251; ITT**: n = 313) |                                 | FOLFOX-4<br>(PPP*: n = 252; ITT**: n = 314) |                   |
| Populáció                                | Medián idő az eseményig (napok) |                                             | HR<br>(95% CI)    |
| Paraméter: Progressziómentes túlélés     |                                 |                                             |                   |
| PPP                                      | 154                             | 168                                         | 1,03 (0,87; 1,24) |
| ITT                                      | 144                             | 146                                         | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Paraméter: Teljes túlélés                |                                 |                                             |                   |
| PPP                                      | 388                             | 401                                         | 1,07 (0,88; 1,31) |
| ITT                                      | 363                             | 382                                         | 1,03 (0,87; 1,23) |
| TOVÁBBI 6 HÓNAPOS KÖVETÉS                |                                 |                                             |                   |
| Populáció                                | Medián idő az eseményig (napok) |                                             | HR<br>(95% CI)    |
| Paraméter: Progressziómentes túlélés     |                                 |                                             |                   |
| PPP                                      | 154                             | 166                                         | 1,04 (0,87; 1,24) |
| ITT                                      | 143                             | 146                                         | 0,97 (0,83; 1,14) |
| Paraméter: Teljes túlélés                |                                 |                                             |                   |
| PPP                                      | 393                             | 402                                         | 1,05 (0,88; 1,27) |
| ITT                                      | 363                             | 382                                         | 1,02 (0,86; 1,21) |

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

#### Előrehaladott gyomorrák:

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

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

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

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

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

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

Hat klinikai vizsgálat (SO14695, SO 14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) meta-analízise alapján a kapecitabin helyettesítheti az 5-FU-t a gastrointestinalis carcinomák monoterápiás és a kombinációs kezelésében. Az összesített analízis 3097 kapecitabin alapú kezelésben részesített beteg és 3074 5-FU-t tartalmazó kezelésben részesített beteg adatait tartalmazta. A medián teljes túlélési idő 703 nap (95% CI: 671; 745) volt a kapecitabin tartalmú kezelésben részesült betegeknél és 683 nap (95% CI: 646; 715) volt az 5-FU-t tartalmazó kezelésben részesült betegeknél. A relatív hazard a teljes túlélésre vonatkozóan 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489) volt, jelezvén, hogy a kapecitabin tartalmú kezelések hatásossága non-inferior az 5-FU tartalmú kezelésekhez képest.

#### Emlőrák

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

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

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

Két multicentrikus II. fázisú klinikai vizsgálat adatai támasztják alá a kapecitabin monoterápia alkalmazását olyan betegeken akiknél a taxanok és az antraciklin tartalmú kemoterápia sikertelen volt, vagy akiknek további antraciklin terápia nem javallt. Ezekben a vizsgálatokban összesen 236 beteget kezeltek kapecitabinnal (1250 mg/m<sup>2</sup> naponta kétszer 2 hétig, majd 1 hét szünet). Az összesített

objektív válaszarány (a vizsgáló értékelése) 20% (első vizsgálat), ill. 25% (második vizsgálat) volt. A progresszióig eltelt medián idő 93, ill. 98 nap volt. A medián túlélés 384, ill. 373 nap volt.

### Minden indikáció

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

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint attól a kötelezettségtől, hogy a kapecitabint tartalmazó referencia gyógyszerrel vizsgálatokat végezzenek a végbél- és vastagbél adenokarcinoma, gyomor adenokarcinoma és emlőrák esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

### Felszívódás

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

Az 5-FU-t a dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) enzim tovább bontja a sokkal kevésbé toxikus dihidro-5-fluorouracillá (FUH<sub>2</sub>). A dihidropirimidináz hasítja a pirimidin gyűrűt, és így

5-fluoro-ureido-propionsav (FUPA) keletkezik. Végül a  $\beta$ -ureido-propionáz elbontja a FUPA-t, és  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) keletkezik, mely a vizelettel távozik. A dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) aktivitása határozza meg a folyamat sebességét. A DPD hiány a kapecitabin toxicitását fokozhatja (lásd 4.3 és 4.4 pontok).

#### Elimináció

A kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU és FBAL eliminációs felezési ideje ( $t_{1/2}$  órában kifejezve) 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 és 3,23 volt. A kapecitabin és metabolitjai elsősorban a vizelettel választódnak ki, a beadott kapecitabin dózisának 95,5%-a nyerhető vissza a vizeletből. A széklettel történő ürülés minimális (2,6%). A vizelettel ürített fő metabolit a FBAL, ez a beadott dózis 57%-át képviseli. A beadott adag kb. 3%-a ürül a vizelettel változatlan formában.

#### Kombinációs terápia

Az I. fázisú vizsgálatokban értékelték a kapecitabin hatását a docetaxel vagy paclitaxel farmakokinetikájára és fordítva, a kapecitabinnak nem volt hatása a docetaxel vagy paclitaxel farmakokinetikájára ( $C_{max}$  és AUC), és nem volt hatása a docetaxelnek vagy paclitaxelnek az 5'-DFUR farmakokinetikájára.

#### Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

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

#### *Májmetasztázis miatt májkárosodott betegek*

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

#### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

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

#### *Idősek*

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

#### *Etnikai tényezők*

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

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

Ismételt adagokkal végzett toxicitási vizsgálatokban naponta adtak orálisan kapecitabint cynomolgus majmoknak és egereknek. A fluoropirimidinekre jellemző toxikus hatásokat figyeltek meg az emésztőrendszerre, nyirok- és vérképző rendszerre. A hatások reverzibilisek voltak. A kapecitabin bőrt érintő toxikus hatását figyelték meg, mely degeneratív/regresszív változásokban nyilvánult meg. Máj

és központi idegrendszeri toxicitást a kapecitabin nem okozott. Cardiovascularis toxicitást (pl. a PR és a QT intervallum megnyúlása) figyeltek meg cynomolgus majmon intravénás adás után (100 mg/kg), de ismételt orális adagolás után nem (1379 mg/m<sup>2</sup>/nap).

Egerekén végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a kapecitabin nem bizonyult karcinogénnek.

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

Embriotoxicitási és teratogenitási vizsgálatokban egéren, dóziszfüggő foetalis reszorpciót és teratogén hatást figyeltek meg. Majmon abortus és magzatelhalás fordult elő nagy dózisoknál, de teratogén hatást nem figyeltek meg.

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

laktóz  
mikrokristályos cellulóz (E460)  
kroszkarmellóz-nátrium  
hipromellóz (E-5)  
magnézium-sztearát

#### Tablettabevonat

- *Ecansya 150 mg filmdoboz*

hipromellóz (6 cP)

talkum

titán-dioxid (E171)

vörös vas-oxid (E172)

sárga vas-oxid (E172)

- *Ecansya 300 mg filmdoboz*

hipromellóz (6cP)

talkum

titán-dioxid (E171)

- *Ecansya 500 mg filmdoboz*

hipromellóz (6cP)

talkum

titán-dioxid (E171)

vörös vas-oxid (E172)

sárga vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Alumínium/alumínium buboréksomagolás

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

PVC/PVdC/alumínium buboréksomagolás

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 filmtablettát tartalmazó alumínium/alumínium vagy PVC/PVdC/alumínium buboréksomagolás.  
30, 60 vagy 120 filmtabletta kiszerelésenként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

A citotoxikus gyógyszerek kezelésére vonatkozó biztonságos kezelési eljárásokat kell követni.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

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

Ecansya 150 mg filmtabletta

- *Alumínium/alumínium buboréksomagolás*

30 filmtabletta: EU/1/12/763/001

60 filmtabletta: EU/1/12/763/002

120 filmtabletta: EU/1/12/763/003

- *PVC/PVdC/alumínium buboréksomagolás*

30 filmtabletta: EU/1/12/763/004

60 filmtabletta: EU/1/12/763/005

120 filmtabletta: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg filmtabletta

- *Alumínium/alumínium buboréksomagolás*

30 filmtabletta: EU/1/12/763/007

60 filmtabletta: EU/1/12/763/008

120 filmtabletta: EU/1/12/763/009

- *PVC/PVdC/alumínium buboréksomagolás*

30 filmtabletta: EU/1/12/763/010

60 filmtabletta: EU/1/12/763/011

120 filmtabletta: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg filmtabletta

- *Alumínium/alumínium buboréksomagolás*

30 filmtabletta: EU/1/12/763/013

60 filmtabletta: EU/1/12/763/014  
120 filmtabletta: EU/1/12/763/015

- *PVC/PVdC/alumínium buboréksomagolás*

30 filmtabletta: EU/1/12/763/016  
60 filmtabletta: EU/1/12/763/017  
120 filmtabletta: EU/1/12/763/018

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. december 9.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

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



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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Szlovénia

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

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

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

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

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

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

- **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ecansya 150 mg filmdoboz  
kapecitabin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg kapecitabin filmdobozként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz  
60 filmdoboz  
120 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

PVC/PVdC/alumínium buboréksomagolás esetében:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

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

Alumínium/alumínium buborécsomagolás

EU/1/12/763/001 30 filmtabletta

EU/1/12/763/002 60 filmtabletta

EU/1/12/763/003 120 filmtabletta

PVC/PVdC/alumínium buborécsomagolás

EU/1/12/763/004 30 filmtabletta

EU/1/12/763/005 60 filmtabletta

EU/1/12/763/006 120 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ecansya 150 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER GNEVE**

Ecansya 150 mg filmtabletta

többnyelvű buboréksomagolás:

Ecansya 150 mg tabletták

kapecitabin

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

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ecansya 300 mg filmdoboz  
kapecitabin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg kapecitabin filmdobozként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz  
60 filmdoboz  
120 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

PVC/PVdC/alumínium buborékfólia esetében:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

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

Alumínium/alumínium buborécsomagolás

EU/1/12/763/007 30 filmtabletta

EU/1/12/763/008 60 filmtabletta

EU/1/12/763/009 120 filmtabletta

PVC/PVdC/alumínium buborécsomagolás

EU/1/12/763/010 30 filmtabletta

EU/1/12/763/011 60 filmtabletta

EU/1/12/763/012 120 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ecansya 300 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ecansya 300 mg filmtabletta

többnyelvű buboréksomagolás:

Ecansya 300 mg tableta

kapecitabin

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

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ecansya 500 mg filmdoboz  
kapecitabin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg kapecitabin filmdobozként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz  
60 filmdoboz  
120 filmdoboz

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

PVC/PVdC/alumínium buborékfólia esetében:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

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

Alumínium/alumínium buboréksomagolás

EU/1/12/763/013 30 filmtabletta

EU/1/12/763/014 60 filmtabletta

EU/1/12/763/015 120 filmtabletta

PVC/PVdC/alumínium buboréksomagolás

EU/1/12/763/016 30 filmtabletta

EU/1/12/763/017 60 filmtabletta

EU/1/12/763/018 120 filmtabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ecansya 500 mg

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ecansya 500 mg filmtabletta

többnyelvű buboréksomagolás:

Ecansya 500 mg tableta

kapecitabin

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

KRKA

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

**Ecansya 150 mg filmdoboz**  
**Ecansya 300 mg filmdoboz**  
**Ecansya 500 mg filmdoboz**  
capecitabine

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

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

### A betegtájékoztató tartalma:

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

### 1. Milyen típusú gyógyszer az Ecansya és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ecansya a daganatellenes (citosztatikus) gyógyszerek csoportjába tartozik, melyek gátolják a daganatos sejtek növekedését. Az Ecansya capecitabine hatóanyagot tartalmaz, mely önmagában nem daganatellenes gyógyszer. Csak miután felszívódott, a szervezetben alakul át aktív daganatellenes gyógyszerre (főleg a daganatos szövetekben és nem a normális szövetekben).

Az Ecansya-t a vastagbél-, végbél-, gyomor- és emlőrák kezelésére alkalmazzák.

Az Ecansya-t ezenkívül a vastagbélrák újbóli kialakulásának megelőzésére alkalmazzák a tumor teljes sebészeti eltávolítása után.

Az Ecansya alkalmazható önmagában és más gyógyszerekkel kombinálva is.

### 2. Tudnivalók az Ecansya szedése előtt

#### Ne szedje az Ecansya-t:

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

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Ecansya szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

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

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

### **Gyermekek és serdülők**

Az Ecansya nem javasolt gyermekeknek és serdülőknek. Ne adja az Ecansya-t gyermekeknek és serdülőknek.

### **Egyéb gyógyszerek és az Ecansya**

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

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

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

Szintén különösen óvatossnak kell lennie, ha a következő gyógyszerek közül bármelyiket szedi:

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

### **Az Ecansya egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

Az Ecansya-t étkezés után 30 percen belül kell bevenni.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ha terhes vagy úgy gondolja, hogy lehet, hogy terhes, tilos Ecansya-t szednie.

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

Ha Ön fogamzóképes nő, Önnel hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia az

Ecansya -kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követő 6 hónapban.

Ha Ön férfit beteg és az Ön partnerénél fennáll a terhesség lehetősége, Önnel hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia az Ecansya-kezelés alatt és az utolsó adag bevitelét követő 3 hónapban.

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

Az Ecansya szédülést, hányingert vagy fáradtságot okozhat, ezért lehetséges, hogy az Ecansya befolyásolhatja a gépjárművezetői és a gépkezelői képességet.

### **Az Ecansya laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa közölte Önnel, hogy bizonyos cukrokkal szemben érzékeny, beszélje ezt meg kezelőorvosával a gyógyszer szedésének megkezdése előtt.

## **3. Hogyan kell szedni az Ecansya-t?**

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

A gyógyszert csak olyan orvos írhatja fel, akinek tapasztalata van a daganattellenes szerek alkalmazásával kapcsolatban.

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

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

Lehet, hogy a 150 mg-os, a 300 mg-os és az 500 mg-os tablettából is be kell vennie egyidejűleg.

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

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

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

### **Ha az előírtnál több Ecansya-t vett be**

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



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

#### **Ha elfelejtette bevenni az Ecansya-t**

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

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Ecansya szedését**

A kapecitabin-kezelés befejezésének nincsenek mellékhatásai. Ha kumarin véralvadásgátlót (pl. fenpropukumon tartalmú szert) szed, a kapecitabin abbahagyásakor szükséges lehet, hogy kezelőorvosa a véralvadásgátló adagját módosítsa.

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

### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

- **hasmenés:** ha az Ön megszokott, napi székletürítéseinek száma legalább 4-gyel nő, vagy éjszakai székletürítés is előfordul;
- **hányás:** ha 24 óra alatt egynél többször hány;
- **émelygés:** ha étvágytalanná válik és a naponta fogyasztott étel mennyisége sokkal kevesebb, mint lenni szokott;
- **szájnyálkahártya-gyulladás:** ha fájdalom, vörösség, duzzanat vagy fekély jelentkezik a szájban és/vagy a torokban;
- **kéz-és-láb bőrreakció:** ha a kezén és/vagy lábán fájdalom, duzzanat és vörösség vagy bizsergés jelentkezik;
- **láz:** ha 38°C vagy ennél magasabb láza van,
- **fertőzés:** ha baktérium vagy vírus vagy egyéb organizmus által kiváltott fertőzésre utaló jelet észlel;
- **mellkasi fájdalom:** ha a mellkasa közepén fájdalmat érez, különösen, ha ez fizikai terhelés során jelentkezik;
- **Stevens-Johnson szindróma:** ha fájdalmas vörös vagy lilás kiütéseket tapasztal, amelyek szétterjednek, és hólyagok és/vagy más sebek kezdenek megjelenni a nyálkahártyán (pl. a szájban és az ajkakon), különösen akkor, ha Önnek előzőleg fényérzékenysége, légúti fertőzése (pl. hörghurut) és/vagy láza volt.
- **DPD-hiány:** ha ismert DPD-hiányban szenved, magasabb Önnél a heveny, korán fellépő toxicitás és az Ecansya által kiváltott súlyos, életveszélyes vagy halálos kimenetelű mellékhatások (pl. szájnyálkahártya-gyulladás, nyálkahártya-gyulladás, hasmenés, alacsony neutrofilszám a vérben, és neurotoxicitás) kialakulásának veszélye.
- **Angioödéma:** Azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja – előfordulhat, hogy sürgős orvosi ellátásra van szüksége: elsősorban az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, ami nyelési nehézséget vagy légzési nehézséget okoz; viszketés és bőrkiütések. Ez az angioödéma jele lehet.

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

Ha az első kezelési ciklus során szájnyálkahártya-gyulladás (fekély a szájban és/vagy torokban),

nyálkahártya-gyulladás, hasmenés, a vér alacsony neutrofilszáma (fokozott fertőzésveszély), vagy neurotoxicitás lép fel, a háttérben DPD-hiány állhat (kérjük, olvassa el a „2. Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

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

A fentieket kiegészítve, ha az Ecansya-t önmagában alkalmazzák, akkor a nagyon gyakori mellékhatások, melyek 10 beteg közül több mint 1 betegnél jelentkezhetnek a következők:

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

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

Egyéb mellékhatások:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet):

- a fehérvérsejtszám vagy vörösvértestszám csökkenése (vérvizsgálatokban látható)
- kiszáradás, testtömeg-csökkenés
- álmatlanság (inszomnia), depresszió
- fejfájás, álmoság, szédülés, a megszokottól eltérő bőrérzékelés (zsibbadó vagy bizsergő érzet), ízérzés változása
- szemirritáció, könnyezés, szem vörösség (konjunktivitisz)
- a vénák gyulladása (tromboflebitisz)
- légzomj, orrvérzések, köhögés, orrfolyás
- ajakherpesz vagy egyéb herpesz fertőzések
- tüdő- vagy légúti rendszer fertőzései (pl. pneumonia vagy bronhitisz)
- bélvérzés, székrekedés, felhasi fájdalom, emésztési zavar, fokozott bélgázképződés, szájszárazság
- bőrkiütés, hajhullás (alopécia), bőr vörösödés, bőrszárazság, viszketés (pruritusz), bőrszínváltozás, bőrhámlás, bőrgyulladás, körömbetegségek
- ízületi- vagy végtagfájdalom, mellkasi- vagy hátfájdalom
- láz, a végtagok dagadása, rossz közérzet
- májfunkciós problémák (vérvizsgálatokban látható) és megnövekedett bilirubinszint a vérben (a máj választja ki)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet):

- vérmérgezés, húgyúti fertőzés, bőrfertőzés, orr- és torok fertőzés, gombás fertőzések (beleértve a szájon előfordulót is), influenza, gyomor és bélhurut, fogtályog
- bőr alatti csomók (lipóma)
- vörsejtek, többek között vérlemezkék számának csökkenése, a vér hígulása (vérvizsgálatokban látható)
- allergia
- cukorbetegség, csökkent kálium vérszint, alultápláltság, a vér triglicerid szintjének növekedése
- zavart állapot, pánikrohamok, depressziós hangulat, csökkent libidó
- neheztelt beszéd, memóriaromlás, a mozgáskoordináció elvesztése, egyensúlyzavar, ájulás, idegkárosodás (neuropátia) és érzékelési problémák
- homályos vagy kettős látás
- szédülés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés és palpáció (arritmia), mellkasi fájdalom és szívinfarktus
- vérrögök a mélyvénákban, magas vagy alacsony vérnyomás, hólyagok, hideg végtagok, lila pöttyök a bőrön
- vérrögök a tüdő vénáiban (tüdőembólia), összeesett tüdő, véres köpet, asztma, fokozott terhelés

- esetén légszomj
- bélelzáródás, folyadékgyülem a hasban, a vékonybél vagy vastagbél, a gyomor vagy a nyelőcső gyulladása, alhasi fájdalom, hasi diszkomfort, gyomorégés (az étel visszafolyása a gyomorból), véres széklet
- sárgaság (bőr és szemek besárgulása)
- bőrfekélyek és hólyagok, bőrreakciók napfény hatására, tenyér kivörösödése, arcfájdalom vagy duzzanat
- ízületi duzzanat vagy merevség, csontfájdalom, izomgyengeség vagy merevség
- folyadékgyülem a vesében, fokozott gyakoriságú éjszakai vizelet, inkontinencia, vér a vizeletben, megnövekedett kreatininszint a vérben (a veseműködés zavarának a jele)
- szokatlan vérzés a hüvelyből
- duzzanat (ödéma), hidegrázás és borzongás

Ritka mellékhatások (1 000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet):

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

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

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet):

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

Ritka mellékhatások (1 000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet):

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

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet):

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

### **Mellékhatások bejelentése**

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

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

## 5. Hogyan kell az Ecansya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

*Alumínium/alumínium buboréksomagolás esetén:*

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

*PVC/PCdC-alumínium buboréksomagolás esetén:*

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Ecansya?

- A készítmény hatóanyaga a kapecitabin. 150 mg, 300 mg vagy 500 mg kapecitabint tartalmaz filmtablettaként.
- Egyéb összetevők (segédanyagok):

#### Tablettamag:

Laktóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz (E-5), mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát.

#### Filmbevonat

*Ecansya 150 mg tableta*

Hipromellóz (6cP), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid, vörös vas-oxid (E172), talkum.

*Ecansya 300 mg tableta*

Hipromellóz (6cP), titán-dioxid (E171), talkum.

*Ecansya 500 mg tableta*

Hipromellóz (6cP), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid, vörös vas-oxid (E172), talkum.

Lásd 2. pont „Az Ecansya laktózt tartalmaz”.

### Milyen az Ecansya külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ecansya 150 mg filmtabletta (tabletta) világos barackszínű, hosszúkás, bikonvex tableta, hossza 11,4 mm, szélessége 5,3 mm, „150” felirattal az egyik oldalán, a másik oldalán felirat nélkül.

Az Ecansya 300 mg filmtabletta (tabletta) fehér-törféhe színű, hosszúkás, bikonvex tableta, hossza 14,6 mm, szélessége 6,7 mm, „300” felirattal az egyik oldalán, a másik oldalán felirat nélkül.

Az Ecansya 500 mg filmtabletta (tabletta) barackszínű, hosszúkás, bikonvex tableta, hossza 15,9 mm, szélessége 8,4 mm, „500” felirattal az egyik oldalán, a másik oldalán felirat nélkül.

Az Ecansya 30, 60, illetve 120 filmtablettát tartalmazó (alumínium-alumínium vagy PVC/PVdC-alumínium) buboréksomagolásban kapható.

Nem feltétlenül kerül mindegyik kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

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

**België/Belgique/Belgien**  
KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

**България**  
KRKA България ЕООД  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Česká republika**  
KRKA ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 221 115 150

**Danmark**  
KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Deutschland**  
TAD Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

**Eesti**  
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal  
Tel: + 372 (0) 6 671 658

**Ελλάδα**  
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕΤ  
ηλ: + 30 2100101613

**España**  
KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**  
KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**  
KRKA - FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**  
KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**  
LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**  
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**  
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Lietuva**  
UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

**Luxembourg/Luxemburg**  
KRKA Belgium, SA.  
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Magyarország**  
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.  
Tel.: + 36 (1) 355 8490

**Malta**  
E. J. Busuttil Ltd.  
Tel: + 356 21 445 885

**Nederland**  
KRKA Belgium, SA.  
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

**Norge**  
KRKA Sverige AB  
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Österreich**  
KRKA Pharma GmbH, Wien  
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

**Polska**  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**  
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**  
KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**  
KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**  
KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**  
KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

**Sverige**  
KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**Latvija**  
KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

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

**IV. MELLÉKLET**

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK  
ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ  
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

### **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a kapecitabinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel arra, hogy a szakirodalomból rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a károsodott vesefunkció az uracil vérszintjének emelkedésével jár, ami a DPD-hiány téves diagnózisához és abból kifolyólag a kapecitabin aluladagolásához vezethet, a PRAC következtetése az volt, hogy a kapecitabint tartalmazó készítmények kisérióiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

### **A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A kapecitabinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a kapecitabin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kisérióiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.