

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeloda 150 mg filmdoboz.
Xeloda 500 mg filmdoboz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Xeloda 150 mg filmdoboz

150 mg kapecitabint tartalmaz filmdobozként.

Xeloda 500 mg filmdoboz

500 mg kapecitabint tartalmaz filmdobozként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Xeloda 150 mg filmdoboz

15,6 mg vízmentes laktózt tartalmaz 150 mg-os filmdobozként.

Xeloda 500 mg filmdoboz

52 mg vízmentes laktózt tartalmaz 500 mg-os filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmdoboz

Xeloda 150 mg filmdoboz

A filmdoboz világos barackszínű, bikonvex, ovális, „150” felirattal az egyik, „Xeloda” felirattal a másik oldalán.

Xeloda 500 mg filmdoboz

A filmdoboz barackszínű, bikonvex, ovális, „500” felirattal az egyik, „Xeloda” felirattal a másik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Xeloda 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 Xeloda-t 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 a Xeloda 1250 mg/m² és 1000 mg/m² 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/m² naponta kétszer (reggel és este, ez 2500 mg/m² napi összadagot jelent) 14 napig, amit 7 napos szünet követ. A III. stádiumban lévő vastagbélrákos betegeket ajánlott összesen 6 hónapon keresztül adjuváns kezelésben részesíteni.

Kombinációs terápia

Vastagbélrák, colorectalis rák és gyomorrák

Kombinációs kezelés esetén a kapecitabin javasolt kezdő adagját vagy 800-1000 mg/m²-re kell csökkenteni, ha 14 napig naponta kétszer adják, utána 7 napos szünet, vagy 625 mg/m²-re kell csökkenteni, ha naponta kétszer, folyamatosan adják (lásd 5.1 pont). Irinotekánnal kombinálva a javasolt kezdő adag 800 mg/m², ha 14 napig naponta kétszer adják, amit 7 napos szünet követ, a kombinációban adott irinotekán adagja 200 mg/m² 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/m² naponta kétszer 14 napig, amit 7 napos szünet követ. A kombinációban alkalmazott docetaxel adagja 75 mg/m² 1 órás intravénás infúzióban, minden 3. héten adva. A docetaxel alkalmazási előírásának megfelelően egy orális kortikoszteroid, mint pl. dexametazon premedikáció megkezdése szükséges a docetaxel adása előtt a kapecitabin és docetaxel kombinált kezelésben részesülő betegeknél.

A Xeloda dózis kiszámítása

1. táblázat A szokásos és csökkentett dózisok kiszámítása a testfelszín alapján a kapecitabin 1250 mg/m² kezdő adagjára vonatkozóan

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

2. táblázat A szokásos és csökkentett dózisok kiszámítása a testfelszín alapján a kapecitabin 1000 mg/m² kezdő adagjára vonatkozóan

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

Az adagolás módosítása a kezelés folyamán:

Általános

A kapecitabin adagolás toxikus hatásai tüneti kezeléssel és/vagy az adagolás módosításával (a kezelés megszakításával vagy a dózis csökkentésével) kezelhetők. Ha az adagot egyszer már csökkentették, ez nem emelhető újra egy későbbi időpontban. Olyan toxicitások megjelenése esetén, melyek a kezelőorvos megítélése szerint nem valószínű, hogy súlyossá vagy életveszélyessé válhatnak, pl. alopecia, megváltozott ízlelés, körömváltozások, a kezelés ugyanazzal az adagolással folytatható, dóziscsökkentés vagy a kezelés megszakítása nélkül. A kapecitabin-kezelésben részesülő betegekkel közölni kell, hogy a 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, vagy – ha az orvos úgy gondolja, hogy a beteg érdekében folytatni kell a kezelést – megszakítani, míg 0 – 1. fokozatba visszatér	50%
2. megjelenés	Végleg abbahagyni	Nem értelmezhető

*A National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (version 1), vagy a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute, 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 thrombocyta-száma $<100 \times 10^9/l$, nem kezelhetők kapecitabinnal. Ha egy előre nem tervezett laboratóriumi vizsgálat a kezelési ciklus alatt azt mutatja, hogy a neutrofilszám $1,0 \times 10^9/l$ alá, vagy a vérlemezkeszám $75 \times 10^9/l$ alá esik, a kapecitabin-kezelést meg kell szakítani.

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

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

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

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

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

Ez a javaslat minden indikációban és minden különleges betegcsoportra érvényes.

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

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

Az adagolás módosítása különleges betegcsoportoknál

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

A kapecitabin ellenjavallt súlyos vesekárosodásban (kreatinin clearance 30 ml/min alatt [Cockcroft és Gault] induláskor). A 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások incidenciája közepes vesekárosodásban (kreatinin clearance 30-50 ml/min induláskor) gyakoribb, mint az össz populációban. A kiinduláskor már meglévő közepes vesekárosodás esetén az adagot ajánlott az 1250 mg/m²-es kezdő dózis 75%-ára csökkenteni. A kiinduláskor közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél az 1000 mg/m²-es kezdő dózis alkalmazásakor dóziscsökkentés nem szükséges. Enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 51-80 ml/min induláskor) a kezdő dózis csökkentése nem javasolt. A beteget gondosan kell monitorozni, és a kezelést azonnal meg kell szakítani, ha 2., 3. vagy 4. fokozatú mellékhatás jelentkezik a kezelés folyamán, majd a dózist a továbbiakban a fenti, 3. táblázat szerint kell változtatni. Ha a számított kreatinin-clearance a kezelés alatt 30 ml/min alá csökken, a kapecitabin-kezelést abba kell hagyni. A vesekárosodás esetén alkalmazandó adagolási módosítások monoterápia és kombinációs terápia esetén is érvényesek (lásd az „Idősek” bekezdést).

Idősek

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

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

A Xeloda tablettákat nem szabad szétörtni vagy szétvágni.

4.3 Ellenjavallatok

- Fluoropirimidin terápiára adott súlyos és váratlan reakció az anamnézisben.
- A készítmény hatóanyagával, a kapecitabinnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával, valamint fluorouracillal szembeni túlérzékenység.
- Ismert teljes dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) - hiány (lásd 4.4 pont).
- Terhesség és szoptatás.
- Súlyos leukopenia, neutropenia vagy thrombocytopenia.
- Súlyos májkárosodás.
- Súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance 30 ml/min alatt).
- Nemrégiben alkalmazott vagy együttadott brivudinallal történő kezelés (lásd 4.4 és 4.5 pont gyógyszerköölcsönhatásokra 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 kézláb 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: ≥ 10 székelés naponta vagy masszívan véres hasmenés, vagy parenterális támogatás szükséges. Az adag csökkentését szükség szerint kell elvégezni (lásd 4.2 pont).

Dehidráció

A dehidrációt meg kell előzni, vagy ha kialakul, korrigálni kell. Azok a betegek, akiknél anorexia, asthenia, hányinger, hányás vagy hasmenés lép fel, gyorsan dehidrálódhatnak. A dehidráció akut veseelégtelenséget okozhat, különösen az eleve beszűkült vesefunkcióval bíró betegeknél vagy azoknál, akik a kapecitabin 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 újrakezdeni, 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 desquamatioja, 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 kapecitabin és a ciszplatint kombinációban adják, a B₆-vitamin (piridoxin) alkalmazása nem ajánlott a kéz-láb szindróma tüneti vagy másodlagos profilaktikus kezelésére, mivel a publikált jelentések szerint a ciszplatin hatását csökkentheti. Van rá néhány bizonyíték, hogy a Xeloda-val kezelt betegeknél a dexpanthenol hatásos a kéz-láb szindróma profilaxisára.

Kardiotoxicitás

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

Hypo- vagy hypercalcaemia

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

Központi vagy perifériás idegrendszeri betegség

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

Diabetes mellitus vagy elektrolitzavarok

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

Kumarin-származék antikoagulánsok

Egy egyszeri adag warfarin beadásával végzett 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 $>3,0$ -szorososa a normális felső határnak, vagy a kezelés következtében a máj-transzaminázok emelkedése (GPT /ALT/, GOT /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 aminoszénázai a normális felső határ $\leq 2,5$ -szereséig csökkennek.

Vesekárosodás

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

Dihidropirimidin-dehidrogenáz (DPD) -hiány

A DPD aktivitása lassítja az 5-FU katabolizmusát (lásd 5.2 pont). A DPD-hiányban szenvedő betegek ezért a fluoropirimidinekhez kapcsolódó toxicitás fokozott kockázatának vannak kitéve, ideértve például a stomatitist, hasmenést, nyálkahártya-gyulladást, neutropeniát és neurotoxicitást.

A DPD-hiánnyal összefüggő toxicitás általában a kezelés első ciklusa alatt, vagy a dózis emelése után következik be.

Teljes DPD-hiány

A teljes DPD-hiány előfordulása ritka (a kaukázusi rassz 0,01-0,5%-át érinti). A teljes DPD-hiányban szenvedő betegeknél magas az életveszélyes vagy halálos kimenetelű toxicitás kockázata, ezért az ilyen betegek nem kezelhetők Xeloda-val (lásd 4.3 pont).

Részleges DPD-hiány

Becslések szerint a részleges DPD-hiány a kaukázusi rasszhoz tartozó populáció 3-9%-át érinti. A részleges DPD-hiányban szenvedő betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve a súlyos és potenciálisan életveszélyes toxicitás kialakulása szempontjából. A toxicitás csökkentése érdekében mérlegelendő csökkentett kezdő adag alkalmazása. A DPD-hiány az egyik olyan paraméter amelyet a dóziscsökkentéssel kapcsolatos egyéb rutin vizsgálati eredményekkel együtt figyelembe kell venni. A kezdő dózis csökkentése hatással lehet a kezelés hatékonyságára. Amennyiben súlyos toxicitás nem észlelhető, szoros monitorozás mellett a további dózisokat meg lehet emelni.

DPD-hiány kimutatása

A Xeloda-kezelés megkezdése előtt javasolt a fenotípusra és/vagy genotípusra irányuló vizsgálatot végeztetni, az optimális kezelés előtti vizsgálati módszertan körüli bizonytalanságok ellenére. A vonatkozó 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 genotípusának jellemzői

A DPYD gén ritka mutációinak a kezelés előtti vizsgálatával azonosítani lehet a DPD-hiányos betegeket.

A négy DPYD variáns c.1905+1G>A [más néven DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 a DPD enzimaktivitás teljes vagy részleges hiányát okozhatja. Más ritka variánsok is összefügghetnek a súlyos vagy életveszélyes toxicitás fokozott kockázatával.

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

Bizonyos heterozigóta DPYD variánsokat hordozó betegeknél (beleértve a c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3 variánsokat is) fokozott a súlyos toxicitás kockázata fluoropirimidin-kezelés esetén.

A heterozigóta c.1905+1G>A genotípus előfordulásának gyakorisága a DPYD génben a 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 négy DPYD variáns gyakoriságára vonatkozóan a kaukázusi rassztól eltérő populációk esetében csak limitált adatok állnak rendelkezésre. Jelenleg a négy DPYD variáns (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T és c.1236G>A/HapB3) gyakorlatilag nincs jelen az afrikai (amerikai) vagy ázsiai eredetű populációkban.

A DPD-hiány fenotípusának jellemzői

A DPD-hiány fenotípusának meghatározásához javasolt a kezelés előtti endogen DPD-szubsztrát, az uracil (U) vérszintjének mérése.

A kezelést megelőző emelkedett uracil-koncentráció a toxicitás fokozott kockázatával jár. A teljes vagy részleges DPD-hiányt meghatározó uracil-küszöbérték körüli bizonytalanság ellenére a ≥ 16 ng/ml és <150 ng/ml uracil vérszint a részleges DPD-hiány jelének tekintendő és a fluoropirimidin-toxicitás megnövekedett kockázatával jár. A ≥ 150 ng/ml uracil vérszint teljes DPD-hiálynak tekintendő és életveszélyes vagy halálos kimenetelű fluoropirimidin-toxicitás kockázatával jár. Az uracil vérszintjét elővigyázatossággal kell kiértékelni károsodott vesefunkciójú betegek esetében (lásd fentebb a „DPD-hiány kimutatása” című pontot).

Szemészeti szövődmények

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

Súlyos bőrreakciók

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

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

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

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

Kumarin származék antikoagulánsok

Megváltozott koagulációs paraméterek és/vagy vérzés fordult elő kapecitabin és egyidejű kumarin származék antikoaguláns, pl. warfarin vagy fenpropakumon egyúttadása 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 egyúttadásakor, 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/m² naponta, míg folinsavval kombináltan (30 mg orálisan naponta kétszer) csak 2000 mg/m² 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 együttládása kerülendő.

Alfa-interferon

A kapecitabin maximális tolerálható dózisa (MTD) 2000 mg/m² volt naponta alfa-2a-interferonnal kombinálva (3 millió NE/m² naponta), míg önmagában adva 3000 mg/m² volt.

Radioterápia

Az önmagában adott kapecitabin MTD-a 3000 mg/m² naponta intermittáló kezelés esetén, míg radioterápiával kombinálva rectalis tumor kezelésekor a kapecitabin MTD-a 2000 mg/m² 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 bevételét követő 6 hónapban egy hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.

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

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A kapecitabin összesített biztonságossági profilja több mint 3000 beteg adatain alapszik, akiket kapecitabin monoterápiával vagy kapecitabin és különböző kemoterápiás sémák kombinációjával 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 (5. táblázat) esetén. A gyógyszer mellékhatások csoportosítása a következő gyakorisági kategóriák szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); 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 <i>Minden fokozat</i>	Gyakori <i>Minden fokozat</i>	Nem gyakori <i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>	Ritka/Nagyon ritka (Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)
<i>Fertőző betegségek és parazita fertőzések</i>	-	Herpesz vírus fertőzés, Nasopharyngitis, Alsó-légúti fertőzések	Sepsis, Húgyúti fertőzések, Cellulitis, Tonsillitis, Pharyngitis, Orális candidiasis, Influenza, Gastroenteritis, Gombás fertőzés, Fertőzés, Fogtályog	
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok</i>	-	-	Lipoma	
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	-	Neutropenia, Anaemia	Lázás neutropenia, Pancytopenia, Granulocytopenia, Thrombocytopenia, Leukopenia, Haemolyticus anaemia, Megnövekedett nemzetközi normalizált arány/ Meghosszabbodott protrombin-ide	
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	-	-	Hypersensitivitas	Angiooedema (ritka)
<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, Memórizavar, Ataxia, Syncope, Egyensúlyzavar, Érzékelési zavar, Perifériás neuropathia	Toxikus leukoencephalopathia (nagyon ritka)

Szervrendszer	Nagyon gyakori <i>Minden fokozat</i>	Gyakori <i>Minden fokozat</i>	Nem gyakori <i>Súlyos és/vagy életveszélyes (3. – 4. fokozat) vagy orvosilag lényegesnek ítélt</i>	Ritka/Nagyon ritka (Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)
<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/ szívinfarktus, 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, Hőhullám, Hideg végtagok	
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	-	Dyspnoe, Epistaxis, Köhögés, Rhinorrhea	Tüdőembólia, Pneumothorax, Haemoptysis, Asthma, Terhelésre jelentkező nehézlégzés	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Hasmenés, Hányás, Hányinger, Stomatitis, Hasi fájdalom	Gastrointestinalis vérzés, Székrekedés, Felhasi fájdalom, Dyspepsia, Flatulencia, Szájszárazság	Bélelzáródás, Ascites, Enteritis, Gastritis, Dysphagia, Alhasi fájdalom, Oesophagitis, Hasi diszkomfort, Gastrooesophagealis reflux betegség, Colitis, Véres széklet	
<i>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</i>	-	Hyperbilirubinaemia, Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Sárgaság	Májelégtelenség (ritka), cholestaticus hepatitis (ritka)

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

** A forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján a tartós vagy súlyos palmo-plantaris erythrodysesthesia 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 függnek 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 őket vagy amelyek előfordulása **nagyobb gyakorisági kategóriába esett** a kapecitabin monoterápiához hasonlítva (lásd 4. táblázat). A kapecitabin kombinációs terápia során jelentett nem gyakori mellékhatások megegyeznek a kapecitabin monoterápia vagy a kombinációs gyógyszer monoterápiája során jelentett mellékhatásokkal (irodalomban és/vagy a vonatkozó alkalmazási előírásban).

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

Szervrendszer	Nagyon gyakori <i>Minden fokozat</i>	Gyakori <i>Minden fokozat</i>	Ritka/Nagyon ritka (Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	-	Pitvarfibrilláció, Cardialis ischaemia/infarktusz	
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	Alsó végtagi ödéma, Hipertenzió, +Embólia és trombózis	Kipirulás, Hipotenzió, 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 kifeléyesedés, Gastritis, Puffadás, Gastroesophagealis reflux betegség, Szájfájdalom, Nyelési fájdalom, Rektális vérzés, Alhasi fájdalom, Orális dysaesthesia, Orális paraesthesia, Orális hypaesthesia, Hasi diszkomfort	
<i>Máj-és epebetegségek illetve tünetek</i>	-	Kóros májfunkció	
<i>A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei</i>	Hajhullás, Köröm elváltozás	Hyperhidrosis, Eritémás kiütés, Urticaria, Éjszakai izzadás	
<i>A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	Izomfájdalom, Ízületi fájdalom, Végtagfájdalom	Állkapocs-fájdalom, Izomgörcs, Szájzár, Izomgyengeség	
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	-	Haematuria, Proteinuria, Csökkent renális kreatinin clearance, Dysuria	Dehidrációt követő akut veseelégtelenség (ritka)
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Láz, Gyengeség, +Letargia, Hőmérséklet- intolerancia	Nyálkahártya-gyulladás, Végtagfájdalom, Fájdalom, Hidegrázás, Mellkasi fájdalom, Influenza- szerű megbetegedések, +Láz, Infúzióval összefüggő reakciók, Injekció helyén fellépő reakciók, Fájdalom az infúzió helyén, Fájdalom az injekció helyén	

Szervrendszer	Nagyon gyakori <i>Minden fokozat</i>	Gyakori <i>Minden fokozat</i>	Ritka/Nagyon ritka (Forgalomba hozatal utáni tapasztalatok)
Sérülés, mérgezés, és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	-	Zúzóadás	

⁺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/m² 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/m² dózisban 3 hetente, az 1-14. napokon naponta kétszer alkalmazva, a kéz-láb szindrómát 22-30%-os gyakorisággal figyelték meg kombinációs kezelés esetén.

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

Hasmenés (lásd 4.4 pont)

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

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

Kardiotoxicitás (lásd 4.4 pont)

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

Encephalopathia

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

Kapacitabin tartalmú tabletták széttrésének vagy szétvágásának veszélye

A kapacitabin tartalmú tabletták széttrése vagy szétvágása esetén a következő mellékhatásokat jelentették: szem irritáció, szem duzzanat, bőrkiütés, fejfájás, parasthesia, hasmenés, hányinger, gyomor irritáció és hányás.

Különleges betegcsoportok

Idősek (lásd 4.2 pont)

A 60 éves és ennél idősebb, kapacitabin monoterápiával kezelt betegek biztonságossági adatainak analízise, valamint a kapacitabin 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, kapacitabin 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, kapacitabinnal 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, kapacitabinnal 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 kapacitabin 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 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, n=59) (lásd 5.2 pont). A közepes vesekárosodásban szenvedő betegeknél gyakrabban kerül sor dóziscsökkentésre (44%), szemben a normál, ill. enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekkal (33% és 32%), továbbá a kezelés idő előtti abbahagyása is gyakoribb (21% az első két ciklus alatt), mint a normál, ill. enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek között (5% és 8%).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

4.9 Túlادagolás

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

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

A kapecitabin egy nem-citotoxikus fluoropirimidin karbamát, mely a citotoxikus hatású 5-fluoro-uracil (5-FU) orálisan adott prekürzora. 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 elengedhetetlen 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/m² 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/m² leukovorin intravénás, majd 425 mg/m² 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/m², naponta kétszer két hétig, amit 1 hetes gyógyszermentes periódus követ), oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m² 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, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálat (SO14695; SO14796) adatai támasztják alá a kapecitabin elsővonalbeli használatát metasztatikus colorectalis rákban. Ezekben a vizsgálatokban 603 beteget kezeltek kapecitabinnal (1250 mg/m²/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/m² leucovorin intravénás, majd 425 mg/m² intravénás 5-FU bolus az 1 – 5 napig, 28 naponta). Az összesített objektív válaszarány a teljes, randomizált populációban (vizsgáló értékelése) 25,7% volt a kapecitabin, és 16,7% a Mayo kezelési csoportban; p <0,0002. A progresszióig eltelt medián idő 140 nap volt kapecitabin esetén, és 144 nap a Mayo kezelés esetén. A medián túlélés 392 nap volt kapecitabinnal, és 391 nap a Mayo kezeléssel. Jelenleg nincsenek összehasonlító adatok colorectalis rák esetén a kapecitabin monoterápia és az egyéb elsővonalbeli kombinációs kezelések között.

Kombinációs terápia a metasztatikus colorectalis rák elsővonalbeli kezelésében

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

6. táblázat Kezelési sémák a NO16966 vizsgálatban(mCRC)

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

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

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

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

PRIMER ANALIZIS			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: n = 967; ITT**: n = 1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: n = 937; ITT**: n = 1017)	
Populáció	Medián idő az eseményig (napok)		HR (97,5% CI)
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 (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/m² 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/m² naponta kétszer, 14 napig), másodvonalbeli irinotekán (350 mg/m² az 1. napon) és harmadvonalbeli kapecitabin (1000 mg/m² naponta kétszer, 14 napig) oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m² az 1. napon). A kombinációs kezelés a következőket tartalmazta: elsővonalbeli kapecitabin-kezelés (1000 mg/m² naponta kétszer, 14 napig) irinotekánnal kombinálva (250 mg/m² az 1. napon) és másodvonalbeli kapecitabin (1000 mg/m² naponta kétszer, 14 napig) oxaliplatinnal kombinálva (130 mg/m² 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/m² kapecitabint tartalmazott naponta kétszer az 1.-14. napig, háromhetes ciklusokban, 250 mg/m² 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 összehasonlításkor) és 5,8 hónap az XELIRI esetében (p = 0,015). A medián teljes túlélés (OS) 23,1 hónap volt a FOLFIRI, 17,6 hónap az mIFL (p = 0,09) és 18,9 hónap a XELIRI esetében (p = 0,27). A XELIRI-vel kezelt betegeknél a FOLFIRI kezeléssel összehasonlítva 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 jelentettek a FOLFIRI-vel kezelt betegeknél.

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

Egy randomizált klinikai vizsgálatból származó adatok szerint (Souglakos et al, 2012), mely a FOLFIRI+bevacizumab kombinációt hasonlította össze a XELIRI+bevacizumab kombinációval, a 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 mg/m² kapecitabint alkalmaztak naponta kétszer 14 napon keresztül plusz 250 mg/m² irinotekánt az 1. napon. A medián progresszió-mentes túlélés (PFS) 10,0 vs. 8,9 hónap; p = 0,64, a teljes túlélés 25,7 vs. 27,5 hónap; p = 0,55 és a válaszarány 45,5% vs. 39,8% volt; p = 0,32 a FOLFIRI+bevacizumab, illetve XELIRI+bevacizumab karokon. A XELIRI+bevacizumabbal kezelt betegek lényegesen magasabb incidenciával jelentettek hasmenést, a lázas neutropeniát és kéz-láb bőrreakciókat, mint a FOLFIRI+bevacizumabbal kezelt betegek, jelentősen megnövekedett kezelés késleltetéssel, dóziscsökkentéssel és kezelés megszakítással.

Egy multicentrikus, randomizált, kontrollos, II. fázisú vizsgálat (AIO KRK0604) adatai megerősítik a 800 mg/m² 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 mg/m² naponta kétszer két hétig adva, amit hétnapos szünet követ), irinotekán (200 mg/m² 30 perces infúzióban az 1. napon, minden 3. héten) és bevacizumab (7,5 mg/kg 30-90 perces infúzióban az 1. napon, minden 3. héten). 127 beteg került random módon a következő kezelésben részesülő csoportba: kapecitabin (1000 mg/m² naponta kétszer két hétig adva, amit hétnapos szünet követ), oxaliplatin (130 mg/m² 2 órás infúzió az 1. napon, minden 3. héten) és bevacizumab (7,5 mg/kg 30-90 perces infúzió az 1. napon, minden 3. héten). A vizsgálati populáció 26,6 hónapos átlagos követési periódusát követő a kezelési válaszokat az alábbi táblázat mutatja:

8. táblázat AIO KRK vizsgálat legfontosabb hatásossági eredményei

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

Kombinációs terápia metasztatikus colorectalis rák másodvonalbeli kezelésében

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

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

ELSŐDLEGES ANALÍZIS			
XELOX (PPP*: n = 251; ITT**: n = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: n = 252; ITT**: n = 314)	
Populáció	Medián idő az eseményig (napok)		HR (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 (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= bevélasztás 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/m² naponta kétszer, 2 hétig, 7 nap szünet) és ciszplatin (80 mg/m² 2-órás infúzióban, 3 hetente) kombinációval kezelt csoportba. Összesen 156 beteget randomizáltak az 5-FU (800 mg/m² naponta, folyamatos infúzióban az 1-5. napon, 3 hetente) és ciszplatin (80 mg/m² 2-órás 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/m² bolusban az 1. napon, 3 hetente), ciszplatin (60 mg/m² kétórás infúzióban az 1. napon, 3 hetente) és 5-FU (200 mg/m² naponta, folyamatos infúzióban egy centrális kanülön keresztül).
- ECX: epirubicin (50 mg/m² bolusban az 1. napon, 3 hetente), ciszplatin (60 mg/m² kétórás infúzióban az 1. napon, 3 hetente), és kapecitabin (625 mg/m² naponta kétszer, folyamatosan)
- EOF: epirubicin (50 mg/m² bolusban az 1. napon, 3 hetente), oxaliplatin (130 mg/m² 2-órás infúzióban az 1. napon, 3 hetente), és 5-FU (200 mg/m² naponta, folyamatos infúzióban egy centrális kanülön keresztül).
- EOX: epirubicin (50 mg/m² bolusban az 1. napon, 3 hetente), oxaliplatin (130 mg/m² 2-órás infúzióban az 1. napon, 3 hetente), és kapecitabin (625 mg/m² 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 házárd: 0,86; 95%-os CI: 0,8 - 0,99), illetve az oxaliplatin tartalmú kezelés nem volt rosszabb mint a ciszplatin tartalmú kezelés (relatív házárd 0,92; 95%-os CI: 0,80 - 1,1). A medián teljes túlélés 10,9 hónap volt a kapecitabin tartalmú kezelési sémák esetében, míg 9,6 hónap volt az 5-FU-t tartalmazó kezelési sémák alkalmazása során. A medián teljes túlélés 10,0 hónap volt a ciszplatin tartalmú kezelési sémák esetében, míg 10,4 hónap volt oxaliplatint tartalmazó kezelési sémák alkalmazása során.

A kapecitabint oxaliplatinnal kombinálva is alkalmazták előrehaladott gyomorrák kezelésére. A 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 házárd a teljes túlélésre vonatkozóan 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, $p=0,0489$) volt, jelezvén, hogy a kapecitabin tartalmú kezelések hatásossága non-inferior az 5-FU tartalmú kezelésekhöz képest.

Emlőrák

Kapecitabin és docetaxel kombinációs terápia lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban

Egy multicentrikus, randomizált, kontrolllos, III. fázisú klinikai vizsgálatban a kapecitabint docetaxellel kombinálva adták olyan 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/m² naponta kétszer 2 hétig, majd 1 hét szünet) docetaxellel kombinálva (75 mg/m² 1 órás intravénás infúzióban 3 hetente). 256 beteg kapott docetaxel monoterápiát (100 mg/m² 1 órás intravénás infúzióban 3 hetente). A túlélés jobb volt a kapecitabin plusz docetaxel csoportban ($p=0,0126$). A medián túlélés 442 nap volt a kapecitabin plusz docetaxel csoportban, és 352 nap a docetaxel monoterápiás csoportban. Az összesített objektív válaszarány az összesített randomizált populációban (a vizsgáló értékelése) 41,6% (kapecitabin + docetaxel) és 29,7% (docetaxel önmagában) volt, $p=0,0058$. A betegség progressziójáig eltelt idő hosszabb volt a kapecitabin plusz docetaxel csoportban ($p<0,0001$). A progresszióig eltelt medián idő 186 nap volt a kapecitabin + docetaxel csoportban, és 128 nap a docetaxel önmagában csoportban.

Kapecitabin monoterápia sikertelen taxan és antraciklin tartalmú kemoterápiát követően, és abban az esetben, amikor az antraciklin terápia nem 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/m² 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 házárd 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 Xeloda-val 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/m²/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 képest, mert az aktív metabolit farmakokinetikája nem lineáris.

Felszívódás

Orális beadás után a kapecitabin gyorsan és nagymértékben felszívódik, majd nagyrészt 5'-DFCR és 5'-DFUR metabolitokká alakul át. Étkezéskor adva lassul a kapecitabin felszívódásának sebessége, de ez csak kismértékben hat az 5'-DFUR AUC-jére és az ebből alakuló 5-FU metabolit AUC-jére. A 14. napon 1250 mg/m² dózisban adva étkezés után, a kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU és FBAL plazma csúcskoncentrációja (C_{max} µg/ml-ben megadva) 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 és 5,46 volt. A plazma csúcskoncentráció kialakulásáig eltelt idő (T_{max} órában kifejezve) 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 és 3,34 volt. Az AUC_{0-∞} értékek µg•h/ml-ben megadva 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 és 36,3 volt.

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

A kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU és FBAL eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$ 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 ürítés 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 betegcsoportban

Kapecitabin-kezelés után populációs farmakokinetikai analízist végeztek 505 colorectalis rákban szenvedő betegen, akik naponta kétszer 1250 mg/m² adagot kaptak. A nem, a májmetasztázis megléte ill. hiánya a kezelés kezdetekor, Karnofsky Performance Status, össz bilirubin, szérum albumin, GOT (ASAT) és GPT (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/m² 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/m²/nap).

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

A szokásos fertilitási vizsgálatok során a fertilitás károsodását figyelték meg kapecitabinnal kezelt nőstény egereken, ez a hatás azonban reverzibilisnek bizonyult a gyógyszer abbahagyása után. Egy 13 hetes vizsgálatban hím egerek 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, dózisfüggő 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

Tabletta mag

vízmentes laktóz,
kroszkarmellóz-nátrium,
hipromellóz (3 mPa.s),
mikrokristályos cellulóz,
magnézium-sztearát.

Tabletta bevonat

hipromellóz,
titán-dioxid,
sárga vas-oxid,
vörös vas-oxid,
talkum.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC buboréksomagolás

Xeloda 150 mg filmtabletta

A csomagolás tartalma: 60 filmtabletta (6 db 10 tablettát tartalmazó buboréksomagolás)

Xeloda 500 mg tabletta

A csomagolás tartalma: 120 filmtabletta (12 db 10 tablettát tartalmazó buboréksomagolás)

6.6 A megsemmisítésre és kezelésére vonatkozó különleges óvintézkedések

A citotoxikus gyógyszerek kezelésére vonatkozó biztonságos kezelési eljárásokat kell követni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/163/001
EU/1/00/163/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának a dátuma: 2001. február 02.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. február 09.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- 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 gyártók neve és címe

Excella GmbH & Co. KG
Nuernberger Str. 12
90537 Feucht
Németország

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Németország

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR)

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó 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) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

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

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

Az frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeloda 150 mg filmtabletta
kapecitabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg kapecitabin filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz vízmentes laktózt.
További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/163/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeloda 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 NEVE

Xeloda 150 mg filmtabletta
kapecitabin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xeloda 500 mg filmtabletta
kapecitabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mg kapecitabin filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartalmaz vízmentes laktózt.
További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 filmtabletta

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazás

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/00/163/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

xeloda 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

Xeloda 500 mg filmtabletta
kapecitabin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Xeloda 150 mg filmdoboz

Xeloda 500 mg filmdoboz

kapecitabin

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

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

A betegájékoztató tartalma:

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

1. Milyen típusú gyógyszer a Xeloda és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xeloda a daganatellenes (citosztatikus) gyógyszerek csoportjába tartozik, melyek gátolják a daganatos sejtek növekedését. A Xeloda kapecitabin 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).

A Xeloda-t a vastagbél-, végbél-, gyomor- és emlőrák kezelésére alkalmazzák.

A Xeloda-t ezenkívül a vastagbélrák újbóli kialakulásának megelőzésére alkalmazzák a tumor teljes sebészeti eltávolítása után.

A Xeloda alkalmazható önmagában és más gyógyszerekkel kombinálva is.

2. Tudnivalók a Xeloda szedése előtt

Ne szedje a Xeloda-t:

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xeloda szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

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

DPD-hiány

A DPD-hiány olyan genetikai állapot, amely általában nem vezet egészségügyi problémákhoz, csak ha Ön bizonyos gyógyszereket szed. Amennyiben DPD-hiányban szenved és Xeloda-kezelést kap, magasabb annak a kockázata, hogy a 4. Lehetséges mellékhatások pontban felsorolt súlyos mellékhatások alakulnak ki Önnél. Javasolt, hogy a kezelés megkezdése előtt vizsgálják ki Önt DPD-hiányra vonatkozóan. Ha az enzimaktivitás nem mutatható ki Önnél, akkor nem szabad Xeloda-t szednie. Ha az enzimaktivitás csökkent (részleges enzimhiány), akkor a kezelőorvosa csökkentett adagot rendelhet Önnek. Súlyos és életet veszélyeztető mellékhatások akkor is kialakulhatnak azonban, ha a teszteredmények nem mutatnak ki DPD-hiányt.

Gyermekek és serdülők

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

Egyéb gyógyszerek és a Xeloda

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

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

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

Szintén különösen óvatossá 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.

Xeloda egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Xeloda-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 Xeloda-t szednie.

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

Ha Ön fogamzóképes nő, Önnek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia a

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Xeloda vízmentes laktózt tartalmaz

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

A Xeloda nátriumot tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a Xeloda-t?

A gyógyszert mindig 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 daganatellenes szerek alkalmazásával kapcsolatban.

A kezelőorvos írja elő az adagot és a bevétel idejét, személyre szabottan az Ön számára. A Xeloda adagolását az Ön testfelszíne alapján határozzák meg, melyet testmagasságából és testtömegéből számítanak ki. A szokásos adag felnőtteknek 1250 mg/m² testfelszín, naponta kétszer (reggel és este). Két példát mutatunk be: egy 64 kg testtömegű, 1,64 m testmagasságú személynek, akinek a testfelszíne 1,7 m², 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 m², 5 db 500 mg-os tablettát kell bevennie naponta kétszer.

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

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

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

A Xeloda 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/m² testfelszín, és lehetséges, hogy eltérő időtartamban kell szednie a gyógyszert (pl. naponta, szünet nélkül).

Ha az előírtnál több Xeloda-t vett be

Ha az előírtnál több Xeloda-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 a Xeloda-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Xeloda szedését

A kapecitabin-kezelés befejezésének nincsenek mellékhatásai. Ha kumarin véralvadásgátlót (pl. fenpropakumon 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** a Xeloda szedését, és lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, ha az alábbi tünetek közül bármelyik fellép:

- **hasmenés:** ha az Ön megszokott, napi székletürítéseinek száma legalább 4-gyel nő, vagy éjszakai székletürítés is előfordul.
- **hányás:** ha 24 óra alatt egynél többször hány.
- **émelygés:** ha étvágytalanná válik, és a naponta fogyasztott étel mennyisége sokkal kevesebb, mint lenni szokott.
- **szájnyálkahártya-gyulladás:** ha fájdalom, vörösség, duzzanat vagy fekély jelentkezik a szájban és/vagy a torokban.
- **kéz-és-láb bőrreakció:** ha a kezén és/vagy lábán fájdalom, duzzanat, vörösség vagy bizsergés jelentkezik.
- **láz:** ha 38°C vagy ennél magasabb láza van.
- **fertőzés:** ha baktérium vagy vírus vagy egyéb organizmus által kiváltott fertőzésre utaló jelet észlel.
- **mellkasi fájdalom:** ha a mellkasa közepén fájdalmat érez, különösen, ha ez fizikai terhelés során jelentkezik.
- **Stevens-Johnson-szindróma:** ha fájdalmas vörös vagy lilás kiütéseket tapasztal, amelyek szétterjednek, és hólyagok és/vagy más sebek kezdenek megjelenni a nyálkahártyán (pl. a szájban és az ajkakon), különösen akkor, ha Önnek előzőleg fényérzékenysége, légúti fertőzése (pl. hörghurut) és/vagy láza volt.
- **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 súlyos szájnyalkahártya-gyulladás (fekélyek a szájban és/vagy a torokban), nyálkahártya-gyulladás, hasmenés, alacsony neutrofilszám a vérben (megnövekedett kockázat a fertőzésekre), vagy neurotoxicitás lép fel a kezelés első ciklusa alatt, DPD-hiányról lehet szó (lásd 2. pont: Figyelmeztetések és óvintézkedések).

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

A fentieket kiegészítve, ha a Xeloda-t önmagában alkalmazzák, akkor a nagyon gyakori mellékhatások, melyek 10 betegből több mint 1 beteget érinthet, 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 Önnek, hogy csökkentse az adagot, és/vagy átmenetileg hagyja abba a Xeloda-kezelést. Ez segít csökkenteni annak a valószínűségét, hogy a mellékhatás tovább is fennálljon és súlyossá váljon.

Egyéb mellékhatások:

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

- vérmérgezés, húgyúti fertőzés, bőrfertőzés, orr- és torok fertőzés, gombás fertőzések (beleértve a szájban előfordulót is), influenza, gyomor és bélhurut, fogtályog
- bőr alatti csomók (lipóma)
- vérsjtek, 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

- neheztett beszéd, memóriaromlás, a mozgáskoordináció elvesztése, egyensúlyzavar, ájulás, idegkárosodás (neuropátia) és érzékelési problémák
- homályos vagy kettős látás
- szédülés, fülzúgás
- szabálytalan szívverés és palpitáció (arritmia), mellkasi fájdalom és szívinfarktus
- vérrögök a mélyvénákban, magas vagy alacsony vérnyomás, hőhullámok, hideg végtagok, lila pöttyök a bőrön
- vérrögök a tüdő vénáiban (tüdőembólia), összesett 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 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a könnycsatorna szűkülete vagy elzáródása (könnycsatorna sztenózis)
- májelégtelenség
- gyulladás, amely az epe kiválasztás működészavarához vagy epeút elzáródáshoz vezet (kolesztatikus hepatitisz)
- speciális változások az EKG-ban (QT-távolság megnyúlás)
- bizonyos típusú szívritmuszavar (köztük kamrafibrilláció, 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
- elsősorban az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata; viszketés és bőrkiütések (angioödéma)

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

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

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

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csökkent nátrium-, magnézium- vagy kalcium vérszint, emelkedett vércukorszint
- idegfájdalom
- fülszűgés vagy zaj a fülben (tinnitus), hallásvesztés
- vénagyulladás
- csuklás, a hang megváltozása
- fájdalom vagy megváltozott/rendellenes érzet a szájban, 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)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.

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

5. Hogyan kell a Xeloda-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Legfeljebb 30°C-on tárolandó, a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xeloda?

- A készítmény hatóanyaga a kapecitabin.
- Xeloda 150 mg filmdoboz
150 mg kapecitabint tartalmaz filmdobozként
- Xeloda 500 mg filmdoboz
500 mg kapecitabint tartalmaz filmdobozként
- Egyéb összetevők:
- Tabletta mag: vízmentes laktóz, kroszkarmellóz-nátrium, hipromellóz (3 mPa.s), mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát (lásd 2. pont „A Xeloda vízmentes laktózt és nátriumot tartalmaz”).
- Tabletta bevonat: hipromellóz, titán-dioxid, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid és talkum.

Milyen a Xeloda készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Xeloda 150 mg filmdoboz

Világos barackszínű, mindkét oldalán domború felületű, ovális filmdoboz, „150” felirattal az egyik és „Xeloda” felirattal a másik oldalán.

Dobozonként 60 filmdobozt tartalmaz (6 db 10 tablettát tartalmazó buboréksomagolás).

Xeloda 500 mg filmdoboz

Barackszínű, mindkét oldalán domború felületű, ovális filmdoboz, „500” felirattal az egyik és „Xeloda” felirattal a másik oldalán.

Dobozonként 120 filmdobozt tartalmaz (12 db 10 tablettát tartalmazó buboréksomagolás).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Németország

Gyártó

Excella GmbH & Co. KG

Nuernberger Str. 12

90537 Feucht

Németország

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24

17489 Greifswald

Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszeréről 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 kísérőiratait 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 kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

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