

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete

Ena 150-mg filmsko obložena tableta vsebuje 15,6 mg brezvodne laktoze.

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete

Ena 500-mg filmsko obložena tableta vsebuje 52 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene 150-mg tablete Xeloda so svetlo breskove barve, bikonveksne in podolgovate oblike z oznako "150" na eni strani in "Xeloda" na drugi strani.

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene 500-mg tablete Xeloda so breskove barve, bikonveksne in podolgovate oblike z oznako "500" na eni strani in "Xeloda" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xeloda je indicirano:

- za adjuvantno zdravljenje bolnikov po operaciji raka kolona stadija III (Dukes C) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka (glejte poglavje 5.1).
- za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka želodca v kombinaciji s shemo na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).
- v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojke po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje naj bi vključevalo antraciklin.

- kot monoterapija za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešnem zdravljenju s taksani in antraciklinsko kemoterapijo ali za zdravljenje bolnikov, pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1):

Samostojno zdravljenje

Rak kolona in kolorektalni rak ter rak dojk

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

Zdravljenje s kombinacijo zdravil

Rak kolona, kolorektalni rak in rak želodca

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

Rak dojk

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

Odmerek zdravila Xeloda

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

	Odmerek 1.250 mg/m ² (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1.250 mg/m ²	Število 150- in/ali 500-mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 950 mg/m ²	Zmanjšani odmerek (50 %) 625 mg/m ²
Telesna površina (m ²)	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (mg)
≤ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27–1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39–1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53–1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67–1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79–1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93–2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07–2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Preglednica 2. Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina 1.000 mg/m²

	Odmerek 1.000 mg/m ² (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1.000 mg/m ²	Število 150- in/ali 500-mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 750 mg/m ²	Zmanjšani odmerek (50 %) 500 mg/m ²
Telesna površina (m ²)	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (mg)
≤ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27–1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39–1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53–1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67–1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79–1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93–2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07–2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Prilaganje odmerjanja med zdravljenjem

Splošno

Toksičnost zaradi jemanja kapecitabina lahko obravnavamo s simptomatičnim zdravljenjem ali spremembo odmerka (prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka) ali z obema ukrepoma. Ko je odmerek zmanjšán, ga pozneje ne smemo več zvečati. Pri toksičnosti, za katero lečeči zdravnik meni, da ne bo postala resnejša ali življenjsko ogrožajoča, kot npr. alopecija, sprememba okusa, spremembe na nohtih, lahko zdravljenje nadaljujemo z enakim odmerkom brez zmanjšanja ali prekinitve. Bolniki, ki jemljejo kapecitabin, morajo biti obveščeni glede takojšnje prekinitve zdravljenja, če se pojavijo zmerne ali hude toksičnosti. Opuščenih odmerkov kapecitabina zaradi toksičnosti ne nadomeščamo. Sledijo priporočila za prilaganje odmerkov pri toksičnosti.

Preglednica 3. Shema za zmanjšanje odmerka pri zdravljenju s kapecitabinom (3-tedenski cikli ali neprekinjeno zdravljenje)

Stopnja toksičnosti*	Prilagoditev odmerka med ciklom zdravljenja	Prilagoditev odmerka za naslednji cikel/odmerek (% začetnega odmerka)
• <i>Stopnja 1</i>	vzdrževanje odmerka	vzdrževanje odmerka
• <i>Stopnja 2</i>		
1. pojav	prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	100 %
2. pojav		75 %
3. pojav		50 %
4. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	/
• <i>Stopnja 3</i>		
1. pojav	prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	75 %
2. pojav		50 %
3. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	/
• <i>Stopnja 4</i>		
1. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja <i>ali</i> če zdravnik meni, da je njegovo nadaljevanje najboljše za bolnika, prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	50 %
2. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	/

* Glede na skupne kriterije toksičnosti skupine za klinična preskušanja Kanadskega državnega inštituta za raka (NCIC CTG – National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group) (verzija 1) ali skupne kriterije za terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) programa za vrednotenje zdravljenja raka državnega inštituta za raka ZDA, verzija 4. Za sindrom roka-noga in hiperbilirubinemijo glejte poglavje 4.4.

Hematološki neželeni učinki

Bolnikov, ki imajo pred zdravljenjem število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$, ne zdravimo s kapecitabinom. Če laboratorijski izvid med ciklom zdravljenja pokaže, da se je število nevtrofilcev znižalo pod $1,0 \times 10^9/l$ ali da se je število trombocitov znižalo pod $75 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje s kapecitabinom prekiniti.

Prilaganje odmerkov zaradi toksičnosti, kadar se kapecitabin uporablja z drugimi zdravili v 3-tedenskih ciklih

Kadar se kapecitabin uporablja z drugimi zdravili v 3-tedenskih ciklih, je treba odmerke zaradi toksičnosti prilagajati v skladu z zgornjo preglednico 3 za kapecitabin in v skladu s primernim povzetkom glavnih značilnosti za drugo zdravilo oz. druga zdravila.

Kadar je na začetku cikla zdravljenja indicirano odloženo zdravljenje s kapecitabinom ali drugim zdravilom oz. drugimi zdravili, je treba odložiti zdravljenje z obema oz. vsemi, dokler niso vzpostavljeni pogoji za ponovno zdravljenje z obema zdraviloma oz. vsemi zdravili.

Kadar se med ciklom zdravljenja pojavijo toksičnosti, za katere lečeči zdravnik meni, da niso povezane s kapecitabinom, je zdravljenje s kapecitabinom treba nadaljevati, odmerek drugega zdravila pa prilagoditi v skladu s primernim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Če je treba zdravljenje z drugim zdravilom oz. drugimi zdravili dokončno prekiniti, se lahko zdravljenje s kapecitabinom nadaljuje, ko so izpolnjeni pogoji za nadaljevanje zdravljenja s kapecitabinom.

Ta nasvet velja za vse indikacije in za vse posebne skupine bolnikov.

Prilagajanje odmerkov zaradi toksičnosti, kadar se kapecitabin uporablja neprekinjeno v kombinaciji z drugimi zdravili

Kadar se kapecitabin uporablja neprekinjeno v kombinaciji z drugimi zdravili, je treba odmerke zaradi toksičnosti prilagajati v skladu z zgornjo preglednico 3 za kapecitabin in v skladu s primernim povzetkom glavnih značilnosti za drugo oz. druga zdravila.

Prilagajanje odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov:

Jetrna okvara

Za bolnike z jetrno okvaro ni na razpolago dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti za navodila o prilagajanju odmerka. O okvari zaradi ciroze ali hepatitisa ni podatkov.

Ledvična okvara

Kapecitabin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min (Cockcroft in Gault) na začetku zdravljenja). Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 do 50 ml/min na začetku zdravljenja) je v primerjavi s preostalimi skupinami povečana. Bolnikom z zmerno ledvično okvaro in začetnim odmerkom 1.250 mg/m² je priporočljivo zmanjšati odmerek na 75 %. Odmerka ni treba prilagajati za bolnike z zmerno ledvično okvaro in začetnim odmerkom 1.000 mg/m². Bolnikom z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min na začetku zdravljenja) začetnega odmerka ni treba prilagajati. Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavijo neželeni dogodki stopnje 2, 3 ali 4, ga je priporočljivo skrbno nadzorovati in takoj prekiniti zdravljenje, nadaljnje odmerke pa prilagoditi v skladu z zgornjo preglednico 3. Če se izračunani kreatininski očistek med zdravljenjem zmanjša pod 30 ml/min, je treba zdravljenje z zdravilom Xeloda ukiniti. Priporočila za prilagajanje odmerkov pri ledvični okvari veljajo za samostojno in kombinirano zdravljenje (glejte tudi spodnji odstavek Starejši bolniki).

Starejši bolniki

Zanje prilagajanje začetnega odmerka pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ni potrebno. Pri bolnikih, starih 60 let ali več, so bili z zdravljenjem povezani neželeni učinki stopnje 3 ali 4 bolj pogosti kot pri mlajših bolnikih.

Kadar so kapecitabin uporabljali z drugimi zdravili, so imeli starejši bolniki (stari 65 let ali več) v primerjavi z mlajšimi več neželenih učinkov stopnje 3 in 4, vključno s tistimi, ki so povzročili ukinitvev zdravila. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov, starih 60 let ali več.

- *V kombinaciji z docetakselom:* pri bolnikih, starih 60 let ali več, so opazili večjo pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 ter z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 5.1). Za bolnike, stare 60 let ali več, je priporočljivo začetni odmerek kapecitabina zmanjšati na 75 % (950 mg/m² dvakrat na dan). Če se pri bolnikih, starih 60 let ali več, med zdravljenjem z zmanjšanim odmerkom kapecitabina v kombinaciji z docetakselom toksičnost ne pojavi, lahko odmerek kapecitabina previdno zvečamo na 1.250 mg/m² dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Smotne uporabe kapecitabina pri pediatrični populaciji za indikacije raka kolona, kolorektalnega raka, raka želodca ali dojk, ni.

Način uporabe

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

Tablet zdravila Xeloda se ne sme drobiti ali rezati.

4.3 Kontraindikacije

- Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti.
- Preobčutljivost na kapecitabin, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali fluorouracil.
- Znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje.
- Pri bolnikih s hudo levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo.
- Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.
- Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min).
- Nedavno ali sočasno zdravljenje z brivudinom (glede medsebojnega delovanja med zdravili glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Če obstajajo kontraindikacije za katero od zdravil, ki se uporablja v kombinaciji, se tega zdravila ne sme uporabljati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksičnosti, ki lahko omejijo odmerjanje

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

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

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

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

Za sindrom 2. stopnje so značilni boleča rdečina in otekanje rok ali nog ali obojih okončin oziroma neugodje, ki že vpliva na bolnikove vsakodnevne dejavnosti. Za 3. stopnjo so značilni vlažno luščenje kože, nastajanje razjed in mehurjev na koži in huda bolečina v rokah ali nogah ali obojih okončinah ali pa hudo neugodje, ki bolniku onemogoča opravljanje njegovih vsakodnevnih dejavnosti. Vztrajen ali hud sindrom roka-noga (2. stopnje ali višje) lahko sčasoma privede do izgube prstnih odtisov, kar lahko vpliva na identifikacijo bolnika. Če se pojavi sindrom 2. ali 3. stopnje, je treba jemanje kapecitabina prekiniti, dokler simptomi ne ponehajo oziroma se ne zmanjšajo na 1. stopnjo. Po pojavu 3. stopnje moramo nadaljnje odmerke kapecitabina zmanjšati. Kadar kapecitabin in cisplatin

uporabljam v kombinaciji, ni priporočljiva uporaba vitamina B6 (piridoksina) za simptomatično ali sekundarno profilaktično zdravljenje sindroma roka-noga. Objavljena poročila navajajo, da piridoksin lahko zmanjša učinkovitost cisplatina. Obstajajo dokazi, da je deksantenol učinkovit pri preprečevanju sindroma roka-noga pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Xeloda.

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

Hipokalciemija ali hiperkalciemija: Med zdravljenjem s kapecitabinom so opazili hipokalciemijo ali hiperkalciemijo. Pri bolnikih, ki imajo hipokalciemijo ali hiperkalciemijo pred začetkom zdravljenja, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

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

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

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

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

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

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

Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD):

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

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

Popolno pomanjkanje DPD

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

Delno pomanjkanje DPD

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

Testiranje na pomanjkanje DPD

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

Okvarjeno delovanje ledvic lahko privede do zvišanih ravni uracila v krvi, zaradi česar pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro obstaja tveganje za napačno diagnozo pomanjkanja DPD. Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3).

Genotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

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

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

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

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

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

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

Fenotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

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

Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno in delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi ≥ 16 ng/ml in < 150 ng/ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidinov. Koncentracijo uracila v krvi ≥ 150 ng/ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s tveganjem za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidinov. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba koncentracijo uracila v krvi razlagati previdno (glejte »Testiranje na pomanjkanje DPD« zgoraj).

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

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

Laktoza

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

Natrij

Zdravilo Xeloda vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

Substrati citokroma P-450 2C9: Razen z varfarinom, formalnih študij medsebojnega delovanja med kapecitabinom in drugimi substrati CYP2C9 niso izvedli. Previdnost je potrebna, kadar kapecitabin dajemo skupaj s substrati 2C9 (npr. fenitoinom). Glejte tudi spodnji odstavek o medsebojnem delovanju s kumarinskimi antikoagulanti in poglavje 4.4.

Kumarinski antikoagulanti: Pri bolnikih, ki so kapecitabin jemali sočasno s kumarinskimi antikoagulanti, kot sta varfarin in fenpropakomon, so se pojavili spremenjeni testi koagulacije ali krvavitve ali oboje. Ti učinki so se pojavili v nekaj dneh do celo nekaj mesecev po začetku zdravljenja s kapecitabinom, v nekaterih primerih celo čez en mesec po prenehanju zdravljenja s kapecitabinom. V klinični raziskavi farmakokinetičnih interakcij je po odmerku 20 mg varfarina zdravljenje s kapecitabinom povečalo AUC S-varfarina za 57 %, vrednost INR pa je narasla za 91 %. Ker na

presnovo R-varfarina ni bilo vpliva, ti rezultati nakazujejo, da kapecitabin zavira izoenzim 2C9, ne

vpliva pa na izoencima 1A2 in 3A4. Bolnike, ki jemljejo antikoagulate kumarinskega tipa sočasno s kapecitabinom, moramo pazljivo spremljati in meriti njihove koagulacijske parametre (protrombinski čas ali INR) ter odmere antikoagulantov ustrezno prilagajati.

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

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

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

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

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

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

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

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

Interakcije s hrano

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

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

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

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Xeloda na plodnost ni. V ključnih študijah z zdravilom Xeloda so sodelovale ženske v rodni dobi in moški, če so se strinjali, da bodo uporabljali sprejemljivo metodo kontracepcije, da bi preprečili nosečnost v času študije in primernem obdobju po njej. V študijah na živalih so ugotovili vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednicah

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

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom

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

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

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni</i>	Redki/zelo redki <i>(izkušnje po prihodu zdravila na trg)</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	okužba z virusom herpesa, nazofaringitis, okužba spodnjih dihal	sepsa, okužba sečil, celulitis, tonzilitis, faringitis, oralna kandidoza, gripa, gastroenteritis, glivična okužba, okužba, zobni absces	
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</i>	-	-	lipom	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	-	nevtropenija, anemija	febrilna nevtropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, levkopenija, hemolitična anemija, zvišano internacionalno normalizirano razmerje/podaljšan protrombinski čas	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	-	preobčutljivost	angioedem (redki)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija	dehidracija, zmanjšanje telesne mase	sladkorna bolezen, hipokaliemija, motnje apetita, podhranjenost, hipertrigliceridemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	nespečnost, depresija	stanje zmedenosti, panični napad, depresivno razpoloženje, zmanjšan libido	
<i>Bolezni živčevja</i>	-	glavobol, letargija, omotica, parestezija, motnje okusa	afazija, motnje spomina, ataksija, sinkopa, motnje ravnotežja, motnje zaznavanja, periferna nevropatija	toksična levkoencefalopatija (zelo redki)
<i>Očesne bolezni</i>	-	povečano solzenje, konjunktivitis, vnetje oči	zmanjšana ostrina vida, diplopija	stenoza solznega voda (redki), bolezni roženice (redki), keratitis (redki), keratitis punctata (redki)

Organski sistem	Zelo pogosti <i>Vse stopnje</i>	Pogosti <i>Vse stopnje</i>	Občasni <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni</i>	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	-	-	vertoglavica, bolečina v ušesih	
<i>Srčne bolezni</i>	-	-	nestabilna angina pektoris, angina pektoris, miokardna ishemija/infarkt, atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije	ventrikularna fibrilacija (redki), podaljšanje intervala QT (redki), <i>torsade de pointes</i> (redki), bradikardija (redki), vazospazem (redki)
<i>Žilne bolezni</i>	-	tromboflebitis	globoka venska tromboza, hipertenzija, petehija, hipotenzija, vročinski oblivi, mrzle okončine	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	-	dispneja, epistaksa, kašelj, rinoreja	pljučna embolija, pnevmotoraks, hemoptiza, astma, dispneja ob naporu	
<i>Bolezni prebavil</i>	driska, bruhanje, slabost, stomatitis, bolečina v trebuhu	krvavitev iz prebavil, zaprtje, bolečina v zgornjem delu trebuha, dispepsija, flatulenca, suha usta	črevesna obstrukcija, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bolečina v spodnjem delu trebuha, ezofagitis, nelagodje v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, kolitis, kri v blatu	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	-	hiperbilirubinemija, nenormalni testi jetrne funkcije	zlatenica	odpoved jeter (redki), holestatični hepatitis (redki)

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

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

Kapecitabin v kombinaciji z drugimi zdravili

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

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

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

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

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

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom roka-noga (glejte poglavje 4.4)

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

zdravili, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka-noga 22- do 30-%.

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

Driska (glejte poglavje 4.4)

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

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

Kardiotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

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

Encefalopatija

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

Izpostavljenost zdrobljenim ali razrezanim tabletam kapecitabina:

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

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

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

Spol

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

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

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: citostatična učinkovina (antimetaboliti), oznaka ATC: L01BC06.

Kapecitabin je necitotoksičen fluoropirimidinski karbamat v obliki prekursorja citotoksične učinkovine 5-fluorouracila (5-FU). Kapecitabin se aktivira prek več encimov (glejte poglavje 5.2). Encim timidin fosforilaza, ki v zadnjem postopku pretvori kapecitabin v 5-FU, se nahaja v tumorskih tkivih, v manjših količinah ga najdemo tudi v normalnih tkivih. V ksenografskih modelih raka pri ljudeh je imel kapecitabin v kombinaciji z docetakselom sinergistični učinek, kar je lahko povezano z uravnavanjem timidin fosforilaze zaradi docetaksela.

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

Rak kolona in kolorektalni rak

Samostojno adjuvantno zdravljenje s kapecitabinom pri raku kolona

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

Kombinirano adjuvantno zdravljenje pri raku kolona

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

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom pri metastatskem kolorektalnem raku

Podatki dveh enako zasnovanih multicentričnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze III (SO14695, SO14796) podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. V teh študijah so 603 randomizirane bolnike zdravili s kapecitabinom v tritedenskem ciklu jemanja 1.250 mg/m²/dvakrat na dan 14 dni, čemur je sledil enotedenski premor, 604 randomizirane bolnike pa s 5-FU in levkovorinom (*shema Mayo*: 20 mg/m² levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m² 5-FU v obliki intravenskega bolusa vsakih 28 dni – na prvi do peti dan). Celokupen odgovor v randomiziranih skupinah (raziskovalčeva ocena) je bil 25,7 % (kapecitabin) v primerjavi s 16,7 % (*shema Mayo*); $p < 0,0002$. Mediana časa do napredovanja bolezni je bila 140 dni (kapecitabin) v primerjavi s 144 dnevi (*shema Mayo*). Mediana preživetja je bila 392 dni (kapecitabin) v primerjavi s 391 dnevi (*shema Mayo*). Trenutno še nimamo podatkov o primerjavi samostojnega zdravljenja s kapecitabinom s kombiniranim zdravljenjem v okviru prvega zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje v prvi liniji metastatskega kolorektalnega raka

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

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

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

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

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

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

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

*EPP = primerna populacija bolnikov (eligible patient population); **ITT = populacija bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (intent-to-treat population); CI = interval zaupanja (confidence interval); P = placebo

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

Shema XELIRI so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom primerjali s 5-FU + irinotekanom (FOLFIRI) v treh randomiziranih študijah. Shema XELIRI je vključevala zdravljenje s kapecitabinom 1.000 mg/m² dvakrat na dan od 1. do 14. dne v tritedenskih ciklih v kombinaciji z irinotekanom 250 mg/m² 1. dan. V največji študiji (BICC-C) so bolnike randomizirali, da so kot odprto zdravljenje prejeli FOLFIRI (n = 144), 5-FU v bolusu (mIFL) (n = 145) ali XELIRI (n = 141). Dodatno so jih randomizirali v dvojno slepo zdravljenje s celekoksibom ali placebo. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 7,6 meseca za FOLFIRI, 5,9 meseca za mIFL (p = 0,004) za primerjavo s FOLFIRI in 5,8 meseca za XELIRI (p = 0,015). Mediana celokupnega preživetja je bila 23,1 meseca

za FOLFIRI, 17,6 meseca za mFOLFOX (p = 0,09) in 18,9 meseca za XELIRI (p = 0,27). Bolniki, zdravljeni s XELIRI, so imeli več gastrointestinalnih toksičnosti v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s FOLFIRI (driska 48 % za XELIRI in 14 % za FOLFIRI).

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

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

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

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

Podatki multicentrične, randomizirane, kontrolirane študije faze II (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m² 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. Randomizirali so 120 bolnikov v spremenjeno shemo XELIRI: kapecitabin (800 mg/m² dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m² v 30-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30 do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne). V zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), oksaliplatinom (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumabom (7,5 mg/kg v 30 do 90-minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) pa so randomizirali 127 bolnikov. Odgovori na zdravljenje so po povprečnem trajanju spremljanja študijske populacije 26,2 meseca prikazani v preglednici 9.

Preglednica 8. Glavni rezultati o učinkovitosti za študijo AIO KRK

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

ITT = populacija bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti (intent-to-treat population); CI = interval zaupanja (confidence interval)

Kombinirano zdravljenje v drugi liniji metastatskega kolorektalnega raka

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

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

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

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

Napredovali rak želodca

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

Podatki iz randomizirane, multicentrične študije faze III, ki je primerjala kapecitabin s 5-FU in oksaliplatinom s cisplatinom pri bolnikih z napredovalim rakom želodca, podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (REAL-2). V tem preskušanju sta bila 1.02 bolnika randomizirana v eno od naslednjih štirih skupin po 2x2 faktorskem načrtu:

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

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

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

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

Meta-analiza šestih kliničnih preskušanj (študije SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podpira zamenjavo 5-FU s kapecitabinom pri zdravljenju raka prebavil, samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Skupna analiza je zajela 3097 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, in 3074 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, 703 dni (95-% interval zaupanja; 671; 745); pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU, pa 683 dni (95-% interval zaupanja; 646; 715). Razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,94 (95-% interval zaupanja; 0,89; 1,00, p = 0,0489), kar kaže, da je zdravljenje, ki vključuje kapecitabin, neinferiorno zdravljenju, ki vključuje 5-FU.

Rak dojk

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

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

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

Podatki dveh multicentričnih kliničnih preskušanj faze II podpirajo samostojno uporabo kapecitabina za zdravljenje bolnikov po neuspelem zdravljenju s taksani in neuspelem zdravljenju z antraciklinsko kemoterapijo ter pri bolnikih, kjer antraciklini niso indicirani. V preskušanjih je bilo 236 bolnikov zdravljenih s kapecitabinom (odmerek 1250 mg/m² dvakrat na dan 2 tedna, sledi en teden premora). Celotni objektivni odziv po oceni raziskovalca je bil v prvem preskušanju 20-%, v drugem pa 25-%. Mediana časa do napredovanja bolezni je bila v prvem preskušanju 93, v drugem pa 98 dni. Mediana preživetja je bila 384 in 373 dni.

Vse indikacije

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali kapecitabinom v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojk) je pokazala, da so imeli bolniki, ki so se zdravili s kapecitabinom pri katerih se je razvil sindrom roka-noga, daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki niso imeli tega sindroma; mediana celokupnega preživetja je bila 1100 dni (95-% interval zaupanja; 1007; 1200) v primerjavi s 691 dnevi (95-% interval zaupanja 638; 754) z razmerjem ogroženosti 0,61 (95-% interval zaupanja; 0,56; 0,66).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za izvedbo študij z zdravilom Xeloda za vse podskupine pediatrične populacije z adenokarcinomom kolona in rektuma, želodčnim adenokarcinomom in rakom dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se kapecitabin absorbira hitro in v velikem obsegu, nato pa se v velikem obsegu pretvori v presnovka 5'-DFCR in 5'-DFUR. Jemanje s hrano zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina, kar pa ima le neznamenit vpliv na AUC 5'-DFUR in na AUC presnovka 5-FU. Pri

odmerku 1.250 mg/m² ob jemanju po obroku so bile na 14. dan največje plazemske koncentracije (C_{\max} v µg/ml) za kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 in 5,46. Časi do dosega največje plazemske koncentracije (T_{\max} v urah) so bili 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 in 3,34. Vrednosti $AUC_{0-\infty}$ v µg•h/ml so znašale 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 in 36,3.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Kapecitabin se najprej pretvori z jetrno karboksilesterazo v 5'-DFCR, ta pa se prek citidin deaminaze, ki se nahaja v jetrih in tumorskih tkivih, naprej pretvori v 5'-DFUR. Nadaljnja katalitska aktivacija 5'-DFUR poteka s timidin fosforilazo. Encime, ki so vpleteni v katalitsko aktivacijo, najdemo v tumorskih tkivih, v majhnih koncentracijah pa tudi v zdravih tkivih. Postopna encimska biotransformacija kapecitabina v 5-FU daje večje koncentracije v tumorskih tkivih. Pri kolorektalnih tumorjih je generacija 5-FU močno lokalizirana v tumorskih stromalnih celicah. Po peroralnem zaužitju kapecitabina je pri bolnikih s kolorektalnim rakom razmerje koncentracij 5-FU v kolorektalnih tumorjih znašalo v primerjavi s sosednjimi tkivi 3,2 (območje 0,9 do 8,0). Razmerje koncentracij 5-FU v tumorjih v primerjavi s plazmo je bilo 21,4 (območje 3,9 do 59,9, n = 8), razmerje med zdravimi tkivi in plazmo pa 8,9 (območje 3,0 do 25,8, n = 8). Aktivnost timidin fosforilaze je štirikrat večja v primarnih kolorektalnih tumorjih kot v sosednjih zdravih tkivih. Imunohistokemične študije kažejo, da se timidin fosforilaza večinoma nahaja v tumorskih stromalnih celicah.

5-FU se nadalje presnovi z encimom dihidropirimidin dehidrogenazo (DPD) v precej manj toksični dihidro-5-fluorouracil (FUH₂). Dihidropirimidinaza cepi pirimidinski obroč, pri čemer nastane 5-fluoro-ureidopropionska kislina (FUPA). Na koncu beta-ureido-propionaza cepi FUPA v alfa-fluoro-beta-alanin (FBAL), ki se izloči z urinom. Na hitrost pretvorbe ključno vpliva dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD). Pomanjkanje DPD lahko vodi do povečane toksičnosti kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izločanje

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

Kombinirano zdravljenje

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

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

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

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

Bolniki z ledvično okvaro. Glede na farmakokinetično študijo pri bolnikih, ki imajo blago do hudo ledvično okvaro, ni dokazov za vpliv kreatininskega očistka na farmakokinetiko zdravila in 5-FU. Kreatininski očistek je vplival na sistemsko izpostavljenost 5'-DFUR (35-% povečanje AUC,

kreatininski očistek zmanjšan za 50 %) in FBAL (114-% povečanje AUC in padec kreatinskega očistka za 50 %). FBAL je presnovek brez antiproliferativnega učinka.

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je dnevno jemanje kapecitabina pri opicah *cynomolgus* in miših povzročilo toksične učinke na gastrointestinalni, limfni in krvni sistem, ki so sicer tipični za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Opazili so tudi toksični učinek kapecitabina na kožo, znan kot degenerativne/regresivne spremembe. Kapecitabin ni toksično učinkoval na jetra in centralni živčni sistem. Toksično delovanje na srce in ožilje (podaljšanje intervalov PR in QT) so opazili pri opicah *cynomolgus* po intravenskem dajanju (100 mg/kg), po večkratnem peroralnem dajanju (1379 mg/m²/dan) pa ne.

Dveletna študija pri miših ni pokazala kancerogenega delovanja kapecitabina.

Med standardnimi študijami plodnosti so pri mišjih samicah, ki so prejemale kapecitabin, opazili poslabšanje plodnosti, ki je po prenehanju jemanja izzvenelo. Pri mišjih samcih pa so se v 13-tedenski študiji pojavile atrofične in degenerativne spremembe na reproduktivnih organih, ki so po prenehanju jemanja kapecitabina izginile (glejte poglavje 4.6).

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodna laktoza,
premrežen natrijev karmelozat,
hipromeloza (3 mPa.s),
mikrokristalna celuloza,
magnezijev stearat.

Filmska obloga:
hipromeloza,
titanov dioksid,
rumeni železov oksid,
rdeči železov oksid,
smukec.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC pretisni omoti

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete

Velikost pakiranja: 60 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 10 tablet)

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete

Velikost pakiranja: 120 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 10 tablet)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Upoštevati je treba postopke za varno ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

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

EU/1/00/163/001

EU/1/00/163/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. februar 2001

Datum zadnjega podaljšanja: 9. februar 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Nemčija

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete
kapecitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

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

EU/1/00/163/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xeloda 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete
kapecitabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete
kapecitabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
Peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C, shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

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

EU/1/00/163/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

xeloda 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete
kapecitabin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete

kapecitabin

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Xeloda in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Xeloda spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo citostatiki. Ta zdravila zaustavijo rast rakavih celic. Zdravilo Xeloda vsebuje kapecitabin, ki sam nima citostatičnega učinka. Šele po absorpciji v telesu se spremeni v aktivno citostatično zdravilo (bolj v tumorskem tkivu kot v zdravih tkivih).

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

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Xeloda

Ne jemljite zdravila Xeloda:

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

Opozorila in previdnosti ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xeloda se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- veste, da imate delno pomanjkanje aktivnosti encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD),
- imate družinskega člana, ki ima delno ali popolno pomanjkanje encima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD),
- imate jetrno ali ledvično bolezen,
- imate ali ste imeli težave s srcem (npr. neredno bitje srca ali bolečine v prsnici in za njo, ki se pojavijo pri fizičnem naporu zaradi težav s pretokom krvi v srce),
- imate možgansko bolezen (npr. raka, ki se je razširil v možgane ali okvaro živcev (nevropatijo)),
- imate porušeno ravnovesje kalcija (opaženo pri krvni preiskavi),
- imate sladkorno bolezen,
- ne morete v sebi zadržati hrane ali tekočine zaradi hude slabosti in bruhanja,
- imate drisko,
- ste ali postanete dehidrirani,
- imate porušeno ravnotežje ionov v vaši krvi (elektrolitsko neravnovesje, opaženo v preiskavah),
- ste v preteklosti imeli boleznijo oči, ker boste morda potrebovali dodatne kontrole oči,
- imate hudo kožno reakcijo.

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo Xeloda ni namenjeno otrokom in mladostnikom. Otrokom in mladostnikom ne dajajte zdravila Xeloda.

Druga zdravila in zdravilo Xeloda

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

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

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

Posebno previdni morate biti tudi pri uporabi:

- zdravil proti protinu (alopurinola),
- zdravil proti strjevanju krvi (kumarinov, varfarina),
- zdravil za preprečevanje epileptičnih napadov ali tremorja (fenitoina),
- interferona alfa,
- radioterapije in nekaterih zdravil za zdravljenje raka (folinske kisline, oksaliplatina, bevacizumaba, cisplatina, irinotekana),
- zdravil za zdravljenje pomanjkanja folne kisline.

Zdravilo Xeloda skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Xeloda morate vzeti najpozneje 30 minut po obroku.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči ali če obstaja sum na nosečnost, zdravila Xeloda ne smete jemati. Med zdravljenjem z zdravilom Xeloda in še 2 tedna po zadnjem odmerku zdravila ne smete dojit.

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Xeloda lahko povzroči omotico, slabost ali občutek utrujenosti, zato lahko vpliva na vašo sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Zdravilo Xeloda vsebuje brezvodno laktozo

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

Zdravilo Xeloda vsebuje natrij

Zdravilo Xeloda vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Xeloda

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

Zdravilo Xeloda lahko predpiše le zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka.

Zdravnik vam bo predpisal odmerek in režim zdravljenja, ki bo namenjen le *vam*. Odmerek zdravila Xeloda je določen glede na vašo telesno površino. Ta se izračuna iz vaše višine in telesne mase. Običajni odmerek za odrasle je 1250 mg/m² telesne površine dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Navedena sta dva primera: oseba, ki tehta 64 kg in je visoka 1,64 m, ima telesno površino 1,7 m² in jemlje 4 tablete po 500 mg in 1 tableto po 150 mg dvakrat na dan. Oseba, ki tehta 80 kg in je visoka 1,80 m, ima telesno površino 2,00 m² in jemlje 5 tablet po 500 mg dvakrat na dan.

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

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

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

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

V kombinaciji z drugimi zdravili je lahko običajni odmerek za odrasle manjši od 1250 mg/m² telesne površine. Tablete boste morda jemali po drugi shemi (npr. vsak dan brez premora).

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xeloda, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Xeloda, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom, še preden boste zaužili naslednjega.

Če boste zaužili veliko več kapecitabina, kot bi smeli, lahko izkusite naslednje neželene učinke: slabost ali bruhanje, driska, vnetje ali razjede v črevesu ali ustih, bolečina ali krvavitev iz črevesa oziroma želodca ali zavrtje kostnega mozga (zmanjšanje števila določenih krvnih celic). Nemudoma povejte zdravniku, če opazite katerega koli od teh simptomov.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Xeloda

Ne zaužijte izpuščenega odmerka. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek. Nadaljujte z rednim urnikom jemanja in se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Xeloda

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

Če ukrepamo takoj, neželeni učinki ponavadi minejo v 2 do 3 dneh po prekinitvi zdravljenja. Če neželeni učinki ne izginejo, takoj pokličite zdravnika. Morda vam bo predpisal nadaljevanje zdravljenja z manjšimi odmerki.

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

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

Poleg zgoraj omenjenih neželenih učinkov se lahko pri samostojni uporabi zdravila Xeloda zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo naslednji neželeni učinki:

- bolečina v trebuhu,
- izpuščaj, suha ali srbeča koža,

- utrujenost,
- izguba apetita (anoreksija).

Ti neželeni učinki lahko postanejo resni. Če se pojavijo, se **takoj posvetujte z zdravnikom**. Zdravnik vam bo morda zmanjšal odmerek ali začasno prekinil zdravljenje z zdravilom Xeloda ali oboje, kar bo pomagalo zmanjšati verjetnost, da bi se nadaljevali ali postali resni.

Drugi neželeni učinki so:

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

- zmanjšanje števila belih ali rdečih krvnih celic (ugotovljeno pri preiskavi),
- dehidracijo, zmanjšanje telesne mase,
- nespečnost (insomnijo), depresijo,
- glavobol, zaspanost, omotico, nenormalne občutke v koži (otrplost ali občutek ščemenja), spremembo okusa,
- vnetje oči, povečano solzenje, rdeče oči (konjunktivitis),
- vnetje ven (tromboflebitis),
- kratko sapo, krvavitev iz nosu, kašelj, izcedek iz nosu,
- mehurčke na ustnicah in druge okužbe s herpesom,
- okužbe pljuč in respiratornega sistema (npr. pljučnico ali bronhitis),
- krvavitev iz črevesja, zaprtje, bolečino v zgornjem delu trebuha, slabo prebavo, pline (vetrove), suha usta,
- kožni izpuščaj, izpadanje las (alopecijo), pordevanje kože, suho kožo, srbenje (pruritus), razbarvanje kože, izgubo kože, vnetje kože, spremembe na nohtih,
- bolečino v sklepih ali v okončinah, prsnem košu ali hrbtu,
- povišano telesno temperaturo, otekanje okončin, slabo počutje,
- težave z delovanjem jeter (ugotovljene pri krvnih preiskavah) in povišan bilirubin v krvi (ki se izloča preko jeter).

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

- okužbo krvi, okužbo sečil, okužbo kože, okužbe nosu in žrela, glivične okužbe (vključno s tistimi v ustih), gripo, gastroenteritis, zobni absces,
- bule pod kožo (lipome),
- zmanjšanje števila krvnih celic, vključno s trombociti, redčenje krvi (ugotovljeno pri preiskavah),
- alergijo,
- sladkorno bolezen, znižanje kalija v krvi, podhranjenost, zvišane trigliceride v krvi,
- zmedeno stanje, napade panike, depresivno razpoloženje, zmanjšan libido,
- težave z govorjenjem, okrnjen spomin, izgubo gibalne koordinacije, motnje ravnotežja, omedlevanje, okvaro živcev (nevropatijo) in težave z občutenjem,
- zamegljen ali dvojni vid,
- vrtoglavico, bolečine v ušesu,
- nereden srčni utrip in palpitanje (aritmije), bolečino v prsnem košu in srčni napad (infarkt),
- strdke krvi v globokih venah, visok ali nizek krvni tlak, vročinske valove, mrzle okončine, škrlatne pike na koži,
- strdke krvi v venah in pljučih (pulmonalni embolizem), kolaps pljuč, izkašljevanje krvi, astmo, kratko sapo ob naporu,
- zaporo črevesja, nabiranje tekočine v trebuhu, vnetje tankega in debelega črevesa, želodca ali požiralnika, bolečino v spodnjem delu trebuha, neugodje v želodcu, zgago (refluks hrane iz želodca), kri v blatu,
- zlatenico (porumenelost kože in oči),
- razjedo in mehurčke na koži, reakcijo kože s svetlobo, pordevanje dlani, otekanje ali bolečino obraza,
- otekanje ali togost sklepov, bolečino v kosteh, mišično šibkost ali togost,

- zadrževanje tekočine v ledvicah, pogostejše uriniranje ponoči, inkontinenco, kri v urinu, povečan kreatinin v krvi (znak motnje delovanja ledvic),
- nenavadno krvavitev iz nožnice,
- otekanje (edeme), mraženje in krče.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) vključujejo:

- zoženje ali blokado solznega kanala (stenoza solznega kanala),
- odpoved jeter,
- vnetje, ki vodi v moteno ali zavrto izločanje žolča (holestatični hepatitis),
- specifične spremembe v elektrokardiogramu (podaljševanje intervala QT),
- določene tipe aritmije (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsade de pointes* in bradikardijo),
- vnetje oči, ki povzroči boleče oči in morda težave z vidom,
- vnetje kože, ki povzroči rdeče srbeče zaplate zaradi bolezni imunskega sistema,
- otekanje, predvsem obraza, ustnic, jezika ali grla, srbenje in izpuščaji (angioedem).

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

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

Nekateri od teh neželenih učinkov so bolj pogosti, če kapecitabin uporabljamo z drugimi zdravili za zdravljenje raka. Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili pri tovrstnem zdravljenju, so bili naslednji:

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

- znižanje ravni natrija, magnezija in kalcija v krvi, povišanje krvnega sladkorja,
- bolečino v živcih,
- zvonjenje ali brnenje v ušesih (tinitus), izgubo sluha,
- vnetje ven,
- kolcanje, spremembo glasu,
- bolečino ali spremenjen/nenormalen občutek v ustih, bolečino v čeljustnicah,
- potenje, nočno potenje,
- mišične krče,
- težave pri uriniranju, kri ali beljakovine v urinu,
- modrice ali reakcijo na mestu injiciranja (povzročeno z zdravili, ki se dajejo istočasno v obliki injekcije).

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Xeloda

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xeloda

- Učinkovina je kapecitabin.
 - Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.
 - Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete
Ena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.
- Pomožne snovi so:
 - Jedro tablete: brezvodna laktoza, natrijev premrežen karmelozat, hipromeloza (3 mPa.s), mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat (glejte poglavje 2 “Zdravilo Xeloda vsebuje brezvodno laktozo in natrij”).
 - Obloga tablete: hipromeloza, titanov dioksid, rumeni železov oksid, rdeči železov oksid in smukec.

Izgled zdravila Xeloda in vsebina pakiranja

Xeloda 150 mg filmsko obložene tablete

Svetlo breskove barve, bikonveksne in podolgovate oblike z oznako “150” na eni strani in “Xeloda” na drugi strani.

Eno pakiranje vsebuje 60 filmsko obloženih tablet (6 pretisnih omotov po 10 tablet).

Xeloda 500 mg filmsko obložene tablete

Breskove barve, bikonveksne in podolgovate oblike z oznako “500” na eni strani in “Xeloda” na drugi strani.

Eno pakiranje vsebuje 120 filmsko obloženih tablet (12 pretisnih omotov po 10 tablet).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Nemčija

Proizvajalec

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

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

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kapecitabin, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke iz literature, ki kažejo, da je okvarjeno delovanje ledvic povezano z zvišanimi ravnmi uracila v krvi, kar lahko privede do napačne diagnoze pomanjkanja dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) in posledično premajhnega odmerjanja kapecitabina, je odbor PRAC sklenil, da je treba skladno s tem spremeniti informacije o zdravilih, ki vsebujejo kapecitabin.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kapecitabin skupina CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kapecitabin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.