

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kapecitabin Zentiva 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so svetlo breskove barve, ovalne oblike z oznako "150" na eni strani. Približna velikost tablet je 11,4 mm x 5,9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kapecitabin Zentiva je indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov po operaciji raka kolona stadija III (Dukes C) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Kapecitabin Zentiva je indicirano za zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Kapecitabin Zentiva je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka želodca v kombinaciji s shemo na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Kapecitabin Zentiva je v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje naj bi vključevalo antraciklin. Zdravilo Kapecitabin Zentiva je indicirano tudi 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

Kapecitabin 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 kapecitabina 1250 mg/m² glede na telesno površino izračunani v preglednici 1, za 1000 mg/m² pa v preglednici 2.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1):

Monoterapija

Rak kolona, kolorektalni rak in rak dojk

Priporočena monoterapija s kapecitabinom za samostojno adjuvantno zdravljenje raka kolona, metastatskega kolorektalnega raka ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojk je 1250 mg/m² dvakrat na dan (zjutraj in zvečer; celokupni dnevni odmerek znaša 2500 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 kapecitabin a zmanjšati na 800 do 1000 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 cisplatin, začnemo dajati preden dobijo cisplatin, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za cisplatin. Pri kombiniranem zdravljenju z 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 1250 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 z 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 kapecitabina

Preglednica 1. Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina 1250 mg/m².

	Odmerek 1250 mg/m ² (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1250 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	1500	-	3	1150	800
1,27–1,38	1650	1	3	1300	800
1,39–1,52	1800	2	3	1450	950
1,53–1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67–1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79–1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93–2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07–2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Preglednica 2. Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina 1000 mg/m².

	Odmerek 1000 mg/m ² (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1000 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	1150	1	2	800	600
1,27–1,38	1300	2	2	1000	600
1,39–1,52	1450	3	2	1100	750
1,53–1,66	1600	4	2	1200	800
1,67–1,78	1750	5	2	1300	800
1,79–1,92	1800	2	3	1400	900
1,93–2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07–2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Prilagajanje 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 prilagajanje 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)
• Stopnja 1	vzdrževanje odmerka	vzdrževanje odmerka
• Stopnja 2		
1. pojav	prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	100 %
2. pojav		75 %
3. pojav		50 %
4. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	/
• Stopnja 3		
1. pojav	prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	75 %
2. pojav		50 %

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

Prilagajanje 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 z 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:

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

Okvara ledvic: kapecitabin je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min (Cockcroft in Gault) na začetku zdravljenja). Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30 do 50 ml/min na začetku zdravljenja) je v primerjavi s preostalimi skupinami povečana. Bolnikom z zmerno okvaro ledvic in začetnim odmerkom 1250 mg/m² je priporočljivo zmanjšati odmerek na 75 %. Odmerka ni treba prilagajati za bolnike z zmerno okvaro ledvic in začetnim odmerkom 1000 mg/m². Bolnikom z blago okvaro ledvic (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 Kapecitabin Zentiva ukiniti. Priporočila za prilagajanje odmerkov pri okvari ledvic veljajo za samostojno in kombinirano zdravljenje (glejte tudi spodnji odstavek Starejši bolniki).

Starejši: 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 pogostejši kot pri mlajših bolnikih.

Kadar so kapecitabin uporabljali z drugimi učinkovinami, 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 ukinitve 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 1250 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 Kapecitabin Zentiva je treba pogoltniti z vodo v 30 minutah po obroku.

4.3 Kontraindikacije

- Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti.
- Preobčutljivost za kapecitabin, katero koli pomožno snov ali fluorouracil.
- Znano pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje.
- Pri bolnikih s hudo levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo.
- Pri bolnikih s hudo okvaro jeter.
- Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min).
- Zdravljenje s sorivudinom ali kemično podobnimi učinkovinami, kot je brivudin (glejte poglavje 4.5).
- Če obstajajo kontraindikacije za katero od zdravil, ki se uporablja v kombinaciji, se te učinkovine ne sme uporabljati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med *toksičnosti, ki lahko omejijo odmerjanje*, uvrščajo drisko, bolečino v trebuhu, slabost, stomatitis in sindrom roka-noga (reakcija na dlaneh in podplatih, palmarno-plantarna eritrodisezija). 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. Sindrom je znan tudi pod imenom kožna reakcija na roki in nogi, palmarno-plantarna eritrodisezija ali s kemoterapijo povzročena rdečina okončin. Sindrom 1. stopnje se kaže kot otrplost, disesezija ali parestezija, 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 vsakodневnih dejavnosti. 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 uporabljamo 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 dekspantenol učinkovit pri preprečevanju sindroma roka-noga pri bolnikih, zdravljenih z kapecitabinom.

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).

Hipokalcemija ali hiperkalcemija. Med zdravljenjem z kapecitabinom so opazili hipokalcemijo ali hiperkalcemijo. Pri bolnikih, ki imajo hipokalcemijo ali hiperkalcemijo 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 lahko poslabša.

Antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi derivati. V raziskavi interakcij z zdravili so pri jemanju enkratnega odmerka varfarina ugotovili pomembno povečanje povprečne AUC S-varfarina (+ 57 %). Rezultati kažejo na interakcijo, ki je verjetno posledica zaviranja izoenzimskega 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 antikoagulantna (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter. Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila pri bolnikih z okvaro jeter 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.

Okvara ledvic. Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (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): Redko, nepričakovano, hudo toksičnost (npr. stomatitis, drisko, nevtropenijo in nevtoksičnost), povezano s 5-FU, pripisujemo pomanjkanju aktivnosti DPD. Povezave med zmanjšano vrednostjo DPD in povečanimi, potencialno smrtnimi toksičnimi učinki 5-FU tako ni mogoče izključiti.

Bolnike z znanim pomanjkanjem DPD ne smemo zdraviti s kapecitabinom (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, pri katerih pomanjkanje DPD ni znano in jih zdravimo s kapecitabinom, se lahko pojavijo življenjsko ogrožujoče toksičnosti, ki se izrazijo kot akutno prekomerno odmerjanje (glejte poglavje 4.9). V primeru akutne toksičnosti stopnje 2–4 je treba zdravljenje nemudoma prekiniti, dokler se opažena toksičnost ne odpravi. O trajni ukinitvi zdravljenja je treba razmisliti glede na klinično oceno začetka, trajanja in resnosti opaženih toksičnosti.

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 bolezi oči. Z njihovim zdravljenjem je treba pričeti, kot je klinično ustrezno.

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

Zdravilo vsebuje brezvodno laktozo kot pomožno snov, zato ga ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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 z kapecitabinom, v nekaterih primerih celo čez en mesec po prenehanju zdravljenja z zdravilom Kapecitabin Zentiva. V klinični raziskavi farmakokinetičnih interakcij je po odmerku 20 mg varfarina zdravljenje z 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 izoencim 2C9, ne vpliva pa na izoencima 1A2 in 3A4. Bolnike, ki jemljejo antikoagulate kumarinskega tipa sočasno z kapecitabinom, moramo pazljivo spremljati in meriti njihove koagulacijske parametre (protrombinski čas ali INR) ter odmerek antikoagulantna 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 z 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 kapecitabin 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 3000 mg/m² na dan, skupaj s folinsko kislino 30 mg peroralno dvakrat na dan pa 2000 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.

Sorivudin in analogi: opisali so klinično pomembno medsebojno delovanje med sorivudinom in 5-FU, ki je rezultat sorivudinovega zaviranja dihidropirimidin dehidrogenaze. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno. Kapecitabina ne smemo jemati sočasno s sorivudinom ali kemično podobnimi analogi, kot je brivudin (glejte poglavje 4.3). Med zaključkom zdravljenja s sorivudinom ali kemično podobnimi analogi, kot je brivudin, in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor.

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 2000 mg/m² na dan, pri jemanju samega kapecitabina pa 3000 mg/m² na dan.

Radioterapija: največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega pri intermitentnem dajanju je 3000 mg/m² na dan, v kombinaciji z radioterapijo za rak danke pa je največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2000 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 zdravilo kapecitabin v 30 minutah po obroku. Trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila priporočajo jemanje s hrano, ki zmanjša hitrost absorpcije zdravila (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 z kapecitabinom. Če bolnica med zdravljenjem z kapecitabinom zanosi, ji je treba razložiti možno tveganje za plod. Med zdravljenjem je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

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 odmrtnje zarodka. Te ugotovitve so posledica učinkov derivatov fluoropirimidina. Kapecitabina med nosečnostjo ni dovoljeno jemati.

Dojenje

Ni znano, ali se kapecitabin izloča v človeško mleko. Pri miših v laktaciji so v mleku našli precej kapecitabina in njegovih presnovkov. Med zdravljenjem z kapecitabinom je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Podatkov o vplivu kapecitabina na plodnost ni. V ključnih študijah z kapecitabinom 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 s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila zdravila

Celokupni varnostni profil kapecitabina temelji na podatkih, zbranih od več kot 3000 bolnikov pri samostojnem zdravljenju z kapecitabinom ali pri zdravljenju z kapecitabinom v kombinaciji z različnimi kemoterapijami pri več indikacijah. Varnostni profil samostojnega zdravljenja z kapecitabinom je podoben pri populaciji z metastatskim rakom dojke, 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.

b. Tabelarni pregled vseh neželenih učinkov

Neželjeni učinki, ki so po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali nejasno povezani z jemanjem kapecitabina, so navedeni v preglednici 4 za monoterapijo s kapecitabinom in v preglednici 5 za dajanje kapecitabina v kombinaciji z različnimi kemoterapijami pri več indikacijah. Neželjeni 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 z kapecitabinom:

Preglednica 4 našteva neželene učinke, povezane s samostojnim zdravljenjem z zdravilom Kapecitabin Zentiva, ki so jih zbrali z analizo podatkov o varnosti v treh glavnih kliničnih študijah pri več kot 1900 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 zdravila Kapecitabin Zentiva.

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>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>		okužba z virusom herpesa, nazofaringitis, okužba spodnjih dihal	sepsa, okužba sečil, celulitis, tonzilitis, faringitis, oralna kandidoza, gripa, gastroenteritis, gliivična 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
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija	dehidracija, zmanjšanje telesne mase	sladkorna bolezen, hipokaliemija, motnje apetita, podhranjenost,
<i>Psihiatrične motnje</i>		nespečnost, depresija	stanje zmedenosti, panični napad, depresivno razpoloženje, zmanjšan libido

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>
<i>Bolezni živčevja</i>		glavobol, letargija, omotica, parestezija, motnje okusa	afazija, motnje spomina, ataksija, sinkopa, motnje ravnotežja, motnje zaznavanja, periferna nevropatija
<i>Očesne bolezni</i>		povečano solzenje, konjunktivitis, vnetje oči	zmanjšana ostrina vida, diplopija
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			vrtočlavica, bolečina v ušesih
<i>Srčne bolezni</i>			nestabilna angina pectoris, angina pectoris, miokardna ishemija, atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije
<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

<i>Bolezni kože in podkožja</i>	palmaro-plantarna eritrodisezija	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
---------------------------------	----------------------------------	---	--

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>
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		bolečina v udih, bolečina v hrbtu, artralgijska	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

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 3000 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 z kapecitabinom, ali pa so jih opazili **pogosteje** (spadajo v višjo skupino po pogostnosti) kot pri samostojnem zdravljenju z kapecitabinom (glejte preglednico 4). Občasni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju z kapecitabinom v kombinaciji z drugimi zdravili, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri samostojnem zdravljenju z kapecitabinom ali pri samostojnem zdravljenju z učinkovino iz kombinacije (v literaturi in/ali povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Nekatere neželene učinke pogosto opazijo pri zdravljenju z učinkovino iz kombinacije (npr. periferno senzorično nevropatijo pri docetakselu ali oksaliplatinu, hipertenzijo pri bevacizumabu); vseeno pa njihovega poslabšanja pri zdravljenju z 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 z kapecitabinom ali pa so jih opazili **pogosteje** (spadajo v višjo skupino po pogostnosti) kot pri samostojnem zdravljenju z kapecitabinom.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
	<i>Vse stopnje</i>	<i>Vse stopnje</i>
<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

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
	<i>Vse stopnje</i>	<i>Vse stopnje</i>
<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 in 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
<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, artralgija, bolečina v ekstremitetah	bolečina v čeljusti, mišični spazmi, trizmus, mišična šibkost

<i>Bolezni sečil</i>	-	hematurija, proteinurija, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, disurija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pireksija, šibkost, ⁺ letargija, temperaturna intoleranca	vnetje sluznic, bolečina v okončinah, bolečina, mraženje, 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 iniiciranja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
	Vse stopnje	Vse stopnje
<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 stopnje 3 ali 4. Neželeni učinki so dodani glede na največjo pogostnost, ki so jo opazili v katerem koli glavnem preskušanju s kombinacijo zdravil.

Izkušnje v obdobju trženja:

Pri trženju zdravila so odkrili naslednje dodatne resne neželene učinke:

Preglednica 6. Povzetek dogodkov o katerih so poročali pri zdravljenju s kapecitabinom po njegovem prihodu na trg

Organski sistem	Redki	Zelo redki
<i>Očesne bolezni</i>	<i>stenoza solznega voda, bolezni roženice, keratitis, keratitis punctata</i>	
<i>Srčne bolezni</i>	<i>ventrikularna fibrilacija, podaljšanje intervala QT, torsade de pointes, bradikardija, vazospazem</i>	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	<i>odpoved jeter, holestatični hepatitis</i>	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	<i>eritematozni lupus s spremembami na koži</i>	<i>hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4)</i>
<i>Bolezni sečil</i>	<i>Akutna ledvična odpoved, ki nastopi zaradi dehidracije</i>	

c. Opis posameznih neželenih učinkov

Sindrom roka-noga (glejte poglavje 4.4):

Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1250 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 dojk), 53- do 60-%, pogostnost v skupini z metastatskim rakom dojk, ki je prejela kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, pa je bila 63-%. Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1000 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 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojk) je pokazala, da se je sindrom roka-noga (vseh stopenj) pojavil pri 2066 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 sopspremenljivke, 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 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, je pokazala, da so bile z večjim tveganjem za razvoj driske statistično značilno povezane naslednje sopspremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), daljše zdravljenje (tedni), višja starost (v korakih po 10 let) in ženski spol. Sopspremenljivki: 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 z 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 dojk, 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 %.

d. Posebne skupine bolnikov

Starejši (glejte poglavje 4.2):

Analiza varnostnih podatkov pri bolnikih, starih 60 let ali več, ki so bili zdravljeni le z 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 z 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 4700 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 okvaro ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2):

Analiza varnostnih podatkov pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so jih zdravili samo z 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 okvaro ledvic je bilo pogosteje treba zmanjšati odmerek (44 %) kot bolnikom brez okvare ledvic (33 %) in bolnikom z blago okvaro ledvic (32 %). Poleg tega so ti zgodaj prekinili zdravljenje v večjem številu (21 % med prvima dvema cikloma) v primerjavi z bolniki brez okvare ledvic (5 %) in bolniki z blago okvaro ledvic (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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana ali na faks št. +386 (0)1 434 76 46 ali na elektronski naslov farmakovigilanca@kclj.si.

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: zaviralci celične presnove (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 z zdravilom Kapecitabin Zentiva 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 X-ACT, M66001). V tem preskušanju so randomizirali 1.987 bolnikov v zdravljenje z kapecitabinom (1250 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 ekvivalentno intravenskemu 5-FU/LV (razmerje ogroženosti 0,92; 95-% interval zaupanja 0,80–1,06). V celotni randomizirani populaciji so analize zdravljenja z 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 z 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 prekinitev 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 z 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 z kapecitabinom v tritedenskem ciklu jemanja 1250 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 z 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 7 za sheme zdravljenja.

Preglednica 7. Sheme zdravljenja v študiji NO16966 (metastatski kolorektalni rak).

	Zdravljenje	Začetni odmerek	Shema zdravljenja
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin levkovorin 5-FU	85 mg/m ² i.v. 2 h 200 mg/m ² i.v. 2 h 400 mg/m ² i.v. bolus, sledi 600 mg/m ² i.v.	oksaliplatin 1. dan, vsake 2 tedna levkovorin 1. in 2. dan, vsake 2 tedna 5-FU i.v. bolus/infuzija, oboje 1. in 2. dan, vsake 2 tedna
	placebo ali bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30–90 min	1. dan, pred FOLFOX-4, vsake 2 tedna
XELOX ali XELOX + bevacizumab	oksaliplatin kapecitabin	130 mg/m ² i.v. 2 h 1.000 mg/m ² peroralno dvakrat na dan	oksaliplatin 1. dan, vsake 3 tedne kapecitabin peroralno dvakrat na dan 2 tedna (sledi 1-tedenski premor)
	placebo ali bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30–90 min	1. dan, pred XELOX, vsake 3 tedne
5-FU: i.v. 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 8). Glede na rezultate za celokupno preživetje je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte preglednico 8). 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 8. 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 8. 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")

V randomizirani, kontrolirani študiji faze III (CAIRO) so preučevali učinek uporabe kapecitabina v začetnem odmerku 1000 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 z kapecitabinom (1250 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) v prvi liniji, z irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) v drugi liniji in s kombinacijo kapecitabina (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatina (130 mg/m² 1. dan) v tretji liniji. Zdravljenje s kombinacijo zdravil je vključevalo zdravljenje z kapecitabinom (1000 mg/m² dvakrat na dan 14 dni) in irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI) v prvi liniji ter kapecitabinom (1000 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 z 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 mIFL (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 placebo. 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 prekinitvev 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 z kapecitabinom v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom pa je bilo skupaj randomiziranih 127 bolnikov: kapecitabin (1000 mg/m² dvakrat na dan dva tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), oksaliplatin (130 mg/m² v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab (7,5 mg/kg v 30 do 90- minutni infuziji 1. dan vsake 3 tedne). Odgovori na zdravljenje so po povprečnem trajanju spremljanja študijske populacije 26,2 meseca prikazani spodaj kot sledi:.

Preglednica 9: 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</i> 95-% CI <i>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 7. 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 10). 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 10.

Preglednica 10. 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 6 mesečno 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")

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 z kapecitabinom (1000 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 neinferiorno 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 oksaliplatin s cisplatinom pri bolnikih z napredovalim rakom želodca, podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovelega raka želodca (REAL-2). V tem preskušanju sta bila 1.002 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 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 Zentiva (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 Zentiva (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 napredovelega raka želodca uporablja tudi v kombinaciji z oksaliplatinom. Študije s samostojnim zdravljenjem z 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 z 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, superiorno zdravljenju, ki vključuje 5-FU.

Rak dojke:

Kombinirano zdravljenje z kapecitabinom in docetakselom pri lokalno napredovali ali metastatski obliki raka dojke

Podatki kontroliranega, randomiziranega, multicentričnega kliničnega preskušanja faze III podpirajo uporabokapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje lokalne napredovale ali metastatske oblike raka dojke po neuspeli citotoksični antraciklinski kemoterapiji. 255 bolnikov, randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo zdravljenje z kapecitabinom (1250 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 z kapecitabinom in docetakselom (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 z 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 z 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 v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojke) je pokazala, da so imeli bolniki, 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; 1.007; 1.200) 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 opustila obvezo za izvedbo študij s kapecitabinom v vseh podskupinah pediatrične populacije z adenokarcinomom kolona in rektuma, želodčnim adenokarcinomom in rakom dojke (glejte poglavje 4.2 za podatke o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko kapecitabina so ocenjevali v odmerkih od 502 do 3514 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-∞} 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 1250 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 okvaro jeter zaradi zasevkov v jetrih: glede na farmakokinetično študijo pri bolnikih z rakom, ki imajo blago ali zmerno okvaro jeter zaradi zasevkov v jetrih, je biološka uporabnost kapecitabina in izpostavljenost 5-FU lahko povečana v primerjavi z bolniki brez okvare. Za bolnike s hudo okvaro jeter farmakokinetičnih podatkov ni.

Bolniki z okvaro ledvic: glede na farmakokinetično študijo pri bolnikih, ki imajo blago do hudo okvaro ledvic, 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 kreatininskega očistka za 50 %). FBAL je presnovek brez antiproliferativnega učinka.

Starejši: 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 drugimi presnovki (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 fertilitnosti so pri mišjih samicah, ki so prejemale kapecitabin, opazili motnjo plodnosti, ki je po prenehanju jemanja izginila. Med 13-tedensko študijo so se pri mišjih samcih 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:

natrijev karmelozat, premreženi
hipromeloza,
celuloza mikrokristalna,
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat.

Filmska obloga:

hipromeloza,
makrogol 400,
titanov dioksid (E171),
rumeni in rdeči železov oksid (E172),
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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta:Aluminijevi PVC/PVDC pretisni omoti in aluminijevi-PVC-PE-PVDC pretisni omoti.

60 filmsko obloženih tablet (6x10)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi, ki veljajo za citotoksična zdravila.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151
1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/13/00828/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 06.12.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.05.2015