

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Kapecitabin Fresenius Kabi 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

41 mg laktoze monohidrata (500 mg tablete).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete so rožnate barve, bikonveksne in podolgovate oblike z oznako "500" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Kapecitabin je indiciran za adjuvantno zdravljenje bolnikov po operaciji raka kolona stadija III (Duke's C) (glejte poglavje 5.1).

Kapecitabin je indiciran za zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka (glejte poglavje 5.1).

Kapecitabin je indiciran za zdravljenje prve izbire napredovalega raka želodca v kombinaciji s shemo na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).

Kapecitabin je v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojke po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje naj bi vključevalo antraciklin. Kapecitabin je indiciran tudi kot monoterapija za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojke 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 1.250 mg/m<sup>2</sup> glede na telesno površino izračunani v preglednici 1, za 1.000 mg/m<sup>2</sup> pa v preglednici 2.

#### Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1)

### Samostojno zdravljenje

#### *Rak kolona in kolorektalni rak ter rak dojke*

Priporočeni začetni odmerek kapecitabina za samostojno adjuvantno zdravljenje raka kolona, metastatskega kolorektalnega raka ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke je 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan (zjutraj in zvečer; celokupni dnevni odmerek znaša 2.500 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>, kadar ga dajemo dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, ali na 625 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, če ga dajemo neprekinjeno (glejte poglavje 5.1). V kombinaciji z irinotekanom je priporočeni začetni odmerek 800 mg/m<sup>2</sup>, dvakrat dnevno 14 dni, ki mu sledi 7-dnevni premor, v kombinaciji z irinotekanom v odmerku 200 mg/m<sup>2</sup> prvi dan. 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 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 dojke*

Priporočeni začetni odmerek kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje metastatskega raka dojke je 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni, sledi 7-dnevni premor, odmerek docetaksela pa je 75 mg/m<sup>2</sup> 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 docetaxsel začeti prejemati premedikacijo s peroralnim kortikosteroidom, kot je deksametazon, preden prejmejo docetaxsel.

#### Odmerek kapecitabina

Preglednica 1. Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup>.

	Odmerek 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1.250 mg/m <sup>2</sup>	Število 150 in/ali 500 mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 950 mg/m <sup>2</sup>	Zmanjšani odmerek (50 %) 625 mg/m <sup>2</sup>
Telesna površina (m <sup>2</sup> )	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/m<sup>2</sup>.

Telesna površina (m <sup>2</sup> )	Odmerek 1.000 mg/m <sup>2</sup> (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1.000 mg/m <sup>2</sup>	Število 150 in/ali 500 mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 750 mg/m <sup>2</sup>	Zmanjšani odmerek (50 %) 500 mg/m <sup>2</sup>
	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

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 prekinitev zdravljenja

Stopnja toksičnosti*	Prilagoditev odmerka med ciklom zdravljenja	Prilagoditev odmerka za naslednji cikel/odmerek (% začetnega odmerka)
• Stopnja 4		
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 4.0. 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 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.

#### *Prilaganje 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.

#### *Prilaganje odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov*

##### *Jetrna okvara*

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

##### *Ledvična okvara*

Kapecitabin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod  $30 \text{ ml/min}$  [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/m<sup>2</sup> je priporočljivo zmanjšati odmerek na 75 %. Odmerka ni treba prilagajati za bolnike z zmerno ledvično okvaro in začetnim odmerkom 1.000 mg/m<sup>2</sup>. 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 s kapecitabinom ukiniti. Priporočila za prilagajanje odmerkov pri ledvični okvari veljajo za samostojno in kombinirano zdravljenje (glejte tudi spodnji odstavek Starejši bolniki).

#### *Starejši bolniki*

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/m<sup>2</sup> 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 kapecitabin previdno zvečamo na 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

#### *Pediatrična populacija*

Smotrne uporabe kapecitabina pri pediatrični populaciji za indikacije raka kolona, kolorektalnega raka, raka želodca ali dojke, ni.

#### Način uporabe

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

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na kapecitabin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali fluorouracil.
- Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti.
- Znano 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).
- Zdravljenje s sorivudinom ali kemično podobnimi učinkovinami, kot je brivudin (glejte poglavje 4.5).
- Če obstajajo kontraindikacije za katero koli zdravilo, ki se uporablja v kombinaciji, se tega zdravila ne sme uporabljati.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med *toksičnosti, ki lahko omejijo odmerjanje*, uvrščajo drisko, bolečino v trebuhu, navzeo, 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, navzeo, drisko ali bruhanje, lahko hitro dehidrirajo. Dehidracija lahko povzroči akutno odpoved ledvic, posebej pri bolnikih z že prej prizadetim delovanjem ledvic, ali če je kapecitabin uporabljen sočasno z nefrotoksičnimi zdravili. Zaradi dehidracije nastala akutna odpoved ledvic 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. Nekateri izsledki kažejo, da je deksantanol pri bolnikih, ki prejemajo kapecitabin, učinkovit za profilakso sindroma roka-noga.

*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 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 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 odmerke antikoagulantov (glejte poglavje 4.5).

*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):* redko, nepričakovano, hudo toksičnost (npr. stomatitis, diareja, nevtropenija 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 povzroči hude kožne reakcije, kot sta na primer Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem pojavi huda kožna reakcija, je potrebno zdravljenje s kapecitabinom trajno končati.

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat 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 P450 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 fenprokomon, 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 izoencim 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 kislina/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/m<sup>2</sup> na dan, skupaj s folinsko kislino 30 mg peroralno dvakrat na dan pa 2.000 mg/m<sup>2</sup>. Večja toksičnost je lahko pomembna ob zamenjavi terapije iz 5-FU/LV na shemo s kapecitabinom. Prav tako pa je pomembna v primeru dodajanja folne kisline zaradi pomanjkanja folata, ker sta si folinska in folna kislina podobni.

*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 koncem 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-2a (3 mio i. e./m<sup>2</sup> na dan) je bil največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> na dan, pri jemanju samega kapecitabina pa 3.000 mg/m<sup>2</sup> na dan.

*Radioterapija:* največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega pri intermitentnem dajanju je 3.000 mg/m<sup>2</sup> na dan, v kombinaciji z radioterapijo za rak danke pa je največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> 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 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 se mora 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 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 odmrtnost zarodka. Te ugotovitve so posledica učinkov derivatov fluoropirimidina. Kapecitabina je kontraindiciran med nosečnostjo.

##### 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 s kapecitabinom se mora dojenje prekiniti.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu kapecitabina na plodnost ni. V ključnih študijah s 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 navzeo.

#### **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, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, stomatitis), sindrom roka-noga (palmarno-plantarna eritrodisezija), utrujenost, astenija, anoreksija, kardiotsičnost, 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 kapecitabina.

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti Vse stopnje</b>	<b>Pogosti Vse stopnje</b>	<b>Občasni Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3-4) ali klinično pomembni</b>
<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 (vključno s cistami in polipi)</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, 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
<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, navzea, 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 eritrodisesteziya	kožni izpuščaj, alopecija, eritem, suha koža, pruritus, hiperpigmentacija kože, makulozni izpuščaj, luščenje kože, dermatitis, motnje pigmentacije, spremembe na nohtih	mehurji, razjede na koži, kožni izpuščaj, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, palmarni eritem, oteklost obraza, purpura, sindrom pomnjenja obsevanja (radiation recall)
<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, letargija, periferni edem, bolehnost, bolečina v prsnem košu	edem, mrazenje, bolezen, podobna gripi, rigor, povišana 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 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.

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti Vse stopnje</b>	<b>Pogosti Vse stopnje</b>
<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, +povišana telesna temperatura z nevtropenijo, trombocitopenija	depresija kostnega mozga, +febrilna nevtropenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšán 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, <sup>+</sup> 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, artralgiya, 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, <sup>+</sup> letargija, temperaturna intoleranca	vnetje sluznic, bolečina v okončinah, bolečina, mrazenje, bolečina v prsnem košu, bolezen podobna gripi, <sup>+</sup> povišana 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

<sup>+</sup>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 pri trženju zdravila

Pri trženju zdravila so odkrili naslednje dodatne resne neželene učinke:

Preglednica 6. Povzetek neželenih učinkov, povezanih z uporabo kapecitabina, o katerih so poročali pri trženju zdravila.

<b>Organski sistem</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>
Očesne bolezni	stenoza solznega voda, bolezni roženice, keratitis, pikčasti keratitis	-
Srčne bolezni	fibrilacija prekatov, podaljšanje intervala QT, <i>torsade de pointes</i> , bradikardija, vazospazem	-

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	odpoved jeter, holestatični hepatitis	-
Bolezni kože in podkožja	kožni eritematozni lupus	hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil	akutna odpoved ledvic zaradi dehidracije	-

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Sindrom roka-noga (glejte poglavje 4.4)*

Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1.250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 1. do 14. dneva 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 sospremenljivke, 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 sospremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), daljše zdravljenje (tedni), višja starost (v korakih po 10 let) in ženski spol. Sospremenljivki: 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 s samostojno uporabo kapecitabina, in sicer z incidenco, manjšo kot 0,1 %.

#### 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znaki akutnega prevelikega odmerjanja so navzea, 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: citostatitiki (antimetaboliti), ATC oznaka: L01BC06.

Kapecitabin je necitotoksičen fluoropirimidinski karbamat, ki deluje kot peroralno uporabljen prekurzor citotoksične učinkovine 5-fluorouracil (5-FU). Kapecitabin se aktivira prek več encimov (glejte poglavje 5.2). Encim timidin fosforilaza, ki je vključen v zadnjem postopku pretvorbe kapecitabina 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 ribonukleinske kisline (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 (Duke's 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 s kapecitabinom (1.250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m<sup>2</sup> 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 superiorno 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 (Duke's C) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom (shema XELOX) za adjuvantno zdravljenje raka kolona (študija NO16968). V tem preskušanju so 944 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor; te 3-tedenske cikle so ponavljali 24 tednov) v kombinaciji z oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> 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 prekinitiv 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 zdravila kapecitabin za zdravljenje prve izbire metastatskega kolorektalnega raka. V teh preskušanjih so 603 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom v tritedenskem ciklu jemanja 1.250 mg/m<sup>2</sup>/dvakrat na dan 2 tedna, čemur je sledil enotedenski premor,



604 bolnike pa so randomizirali v zdravljenje s 5-FU in levkovorinom (shema Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m<sup>2</sup> 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 pri kolorektalnem raku v kombiniranem zdravljenju v okviru zdravljenja prve izbire.

Kombinirano zdravljenje prve izbire 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 za zdravljenje prve izbire 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 faktorskim 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).

	<b>Zdravljenje</b>	<b>Začetni odmerek</b>	<b>Shema zdravljenja</b>
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin levkovorin	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	oksaliplatin 1.dan, vsake 2 tedna levkovorin 1. in 2. dan, vsake 2 tedna
	5-fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolus, sledi 600 mg/ m <sup>2</sup> i.v. 22 h	5-fluorouracil 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 <sup>2</sup> i.v. 2 h 1000 mg/m <sup>2</sup> 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-fluorouracil: 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.

<b>OSNOVNA ANALIZA</b>			
<b>XELOX/XELOX+P/ XELOX+BEVACIZUMAB (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)</b>		<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BEVACIZUMAB (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)</b>	
<b>Populacija</b>	<b>Mediana časa do dogodka (dnevi)</b>	<b>Razmerje ogroženosti (97,5 % CI)</b>	
<b>Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parameter: Celokupno preživetje</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>DODATNO ENOLETNO SPREMLJANJE</b>			
<b>Populacija</b>	<b>Mediana časa do dogodka (dnevi)</b>	<b>Razmerje ogroženosti (97,5 % CI)</b>	
<b>Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parameter: Celokupno preživetje</b>			
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 preskušali uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1.000 mg/m<sup>2</sup> 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom v zdravljenju prve izbire 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 prve izbire s kapecitabinom (1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni), z irinotekanom (350 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) kot druge izbire in s kombinacijo kapecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinu (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) kot tretje izbire. Zdravljenje s kombinacijo zdravil je vključevalo zdravljenje prve izbire s kapecitabinom (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni) in irinotekanom (250 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) (XELIRI) ter kapecitabinom (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) kot druge izbire. Vsi cikli zdravljenja so bili dani v intervalih po 3 tedne. V zdravljenju prve izbire 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. Vendar je bilo to povezano z večjo incidenco toksičnih učinkov na prebavilih in neutropenijo med zdravljenjem prve izbire po shemi XELIRI (26 % po shemi XELIRI in 11 % s kapecitabinom kot prvo izbiro). Shema XELIRI so primerjali s kombinacijo 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) v treh randomiziranih študijah bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. Shema XELIRI so vključevale kapecitabin v odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, od 1. do 14. dne 3-tedenskega ciklusa, v kombinaciji z irinotekanom 250 mg/m<sup>2</sup> 1. dan. V največji študiji (BICC-C) so bolnike randomizirali ali na odprto prejetje sheme FOLFIRI (n=144), ali na bolus 5-FU (mIFL) (n=145) ali na shemo XELIRI (n=141); dodatno so jih randomizirali na dvojno slepo prejetje celekoksiba ali placeba. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo za shemo FOLFIRI 7,6 meseca, za mIFL 5,9 meseca (p=0,004) v primerjavi s FOLFIRI in za shemo XELIRI 5,8 meseca (p=0,015). Mediano celokupno preživetje je bilo za shemo FOLFIRI 23,1 meseca, za mIFL 17,6 meseca (p=0,09) in za shemo XELIRI 18,9 meseca (p=0,27). Bolniki, zdravljeni po shemi XELIRI, so imeli veliko več toksičnih učinkov na prebavilih kot bolniki, zdravljeni po shemi FOLFIRI (driska v 48 % po shemi XELIRI in v 14 % po shemi FOLFIRI).

V študiji EORTC so bolnike randomizirali na odprto prejetanje sheme FOLFIRI (n=41) ali XELIRI (n=44), z dodatno randomizacijo na dvojno slepo uporabo celekoksiba ali placeba. Mediano preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS) sta bila pri shemi XELIRI krajša kot pri FOLFIRI (PFS 5,9 v primerjavi z 9,6 meseca in OS 14,8 v primerjavi z 19,9 meseca). Dodatno so med prejemniki sheme XELIRI zabeležili veliko večjo pogostnost driske (XELIRI 41 %, FOLFIRI 5,1 %).

V študiji, ki so jo objavili Skof et al., so bolnike randomizirali na prejetanje sheme FOLFIRI ali XELIRI. Celotni delež odziva je bil med prejemniki sheme XELIRI 49 % in med prejemniki sheme FOLFIRI 48 % (p=0,76). Na koncu zdravljenja je bilo brez znakov bolezni 37 % bolnikov, ki so prejeli XELIRI, in 26 % tistih, ki so prejeli FOLFIRI (p=0,56). Toksičnost obeh shem je bila podobna, z izjemo nevtropenije, ki je bila pogostejša med prejemniki sheme FOLFIRI.

Montagnani et al. so na podlagi rezultatov omenjenih treh študij izvedli skupno analizo randomiziranih študij, kjer so primerjali zdravljenje mKRR po shemi FOLFIRI in XELIRI. Tveganje za napredovanje bolezni je bilo s shemo FOLFIRI značilno manjše (razmerje ogroženosti 0,76, 95 % interval zaupanja, 0,62-0,95, p < 0,01); kar je deloma posledica slabega prenašanja uporabljenih shem XELIRI.

Randomizirana klinična študija (Souglakos et al., 2012), ki je primerjala kombinacijo FOLFIRI + bevacizumab s kombinacijo XELIRI + bevacizumab, med tema dvema kombiniranimi zdravljenjema ni pokazala značilnih razlik v PFS ali OS. Bolnike so randomizirali ali na prejetanje kombinacije FOLFIRI + bevacizumab (skupina A, n=167) ali kombinacije XELIRI + bevacizumab (skupina B, n=166). V skupini B je bil v shemi XELIRI uporabljen kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, 14 dni + irinotekan 250 mg/m<sup>2</sup> 1. dan. Med prejemniki shem FOLFIRI-bev oziroma XELIRI-bev je bilo mediano preživetje brez napredovanja (PFS) 10,0 oziroma 8,9 meseca (p=0,64), celokupno preživetje 25,7 oziroma 27,5 meseca (p=0,55) in delež odziva 45,5 % oziroma 39,8 %. Prejemniki kombinacije XELIRI + bevacizumab so imeli značilno večjo incidenco pojava driske, febrilne nevtropenije in kožnih reakcij roka-noga, kot prejemniki kombinacije FOLFIRI + bevacizumab; s kombinacijo XELIRI + bevacizumab je bilo tudi povezanih značilno več odlogov zdravljenja, zmanjšanj odmerka in prekinitev zdravljenja.

Podatki multicentrične, randomizirane, kontrolirane študije II. faze (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m<sup>2</sup> 2 tedna, vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom, kot zdravljenje prve izbire pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom. 120 bolnikov je bilo randomiziranih na modificirano shemo XELIRI s kapecitabinom (800 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, 2 tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), irinotekanom (200 mg/m<sup>2</sup> v 30-minutni infuziji 1. dan, vsake 3 tedne) in bevacizumabom (7,5 mg/kg v 30- do 90-minutni infuziji, 1. dan vsake 3 tedne). 127 bolnikov pa je bilo randomiziranih za zdravljenje s kapecitabinom (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, 2 tedna, čemur je sledil 7-dnevni premor), oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> 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). Spodaj so prikazani odzivi na zdravljenje, ugotovljeni po povprečno 26,2 meseca trajajočem spremljanju študijske populacije:

Preglednica 9. Ključni rezultati učinkovitosti študije AIO KRK

	<b>XELOX + bevacizumab</b> <b>(ITT: N=127)</b>	<b>Modificirani XELIRI+ bevacizumab</b> <b>(ITT: N=120)</b>	<b>Razmerje ogroženosti</b> <b>95 % interval zaupanja</b> <b>Vrednost p</b>
<b>Preživetje brez napredovanja po 6 mesecih</b>			
ITT	76 %	84 %	-
95 % IZ	69–84 %	77–90 %	
<b>Mediano preživetje brez napredovanja</b>			
ITT	10,4 meseca	12,1 meseca	0,93
95 % IZ	9,0–12,0	10,8–13,2	0,82–1,07 p=0,30
<b>Mediano celokupno preživetje</b>			

ITT	24,4 meseca	25,5 meseca	0,90
95 % IZ	19,3–30,7	21,0–31,0	0,68–1,19 p=0,45

#### Kombinirano zdravljenje druge izbire metastatskega kolorektalnega raka

Podatki iz multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije faze III (NO16967) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom v zdravljenju druge izbire 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 zdravljenju prve izbire, 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 10). 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)	
<b>Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parameter: Celokupno preživetje</b>			
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)	
<b>Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parameter: Celokupno preživetje</b>			
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 zdravljenju prve izbire napredovalnega raka želodca (ML17032). V tem preskušanju so 160 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, sledil je 7-dnevni premor) in cisplatinom (80 mg/m<sup>2</sup>, v 2-urni infuziji vsake 3 tedne). V zdravljenje s 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> na dan, v kontinuirani infuziji od 1. do 5. dne vsake 3 tedne) in cisplatinom (80 mg/m<sup>2</sup>, 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 zdravljenju prve izbire 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/m<sup>2</sup> kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> na dan v kontinuirani infuziji skozi centralni venski kateter);
- ECX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne) in kapecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan neprekinjeno);
- EOF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni infuziji 1. dan vsake tri tedne) in 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> na dan v kontinuirani infuziji skozi centralni venski kateter);
- EOX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> kot bolus 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni infuziji 1. dan vsake tri tedne) in kapecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> 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 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 3.097 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, in 3.074 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 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 neuspehi citotoksični antraciklinski kemoterapiji. 255 bolnikov, randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor, in docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). 256 bolnikov, randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo le docetaksel (100 mg/m<sup>2</sup> 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  $1.250 \text{ mg/m}^2$  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 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 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 1.100 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).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko kapecitabina so ocenjevali v odmerkih od 502 do  $3.514 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ . 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  $1.250 \text{ mg/m}^2$  ob jemanju po obroku so bile na 14. dan največje plazemske koncentracije ( $C_{\text{max}}$  v  $\mu\text{g/ml}$ ) za kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 oziroma 5,46. Časi do dosega največje plazemske koncentracije ( $T_{\text{max}}$  v urah) so bili 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 in 3,34. Vrednosti  $AUC_{0-\infty}$  v  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  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 (FUH<sub>2</sub>). 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 oziroma 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/m<sup>2</sup> 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 z rakom, 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 padeč kreatininskega 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/m<sup>2</sup> 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 (1.379 mg/m<sup>2</sup>/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 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:*

laktoza monohidrat,  
mikrokristalna celuloza (E460),  
hipromeloza (E464),  
premreženi natrijev karmelozat,  
magnezijev stearat (E572).

*Filmska obloga:*

hipromeloza (E464),  
titanov dioksid (E171),  
makrogol,  
rdeči železov oksid (E172).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vrsta: PVC/PVDC aluminijasti pretisni omoti.

#### **Vsebina:**

Pretisni omot z 10 tabletami (z/brez enoodmerne perforacije) sestavljen iz belega neprozornega 0,25 mm PVC/PVDC filma in 0,025 mm mehke aluminijaste pretisne folije. Pakiranje vsebuje 120 (12 x 10) filmsko obloženih tablet.



Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Fresenius Kabi Oncology Plc.  
Lion Court, Farnham Road, Bordon  
Hampshire, GU350NF  
United Kingdom

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

H/13/00826/003-004

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28. 05. 2013

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14. 08. 2014