

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

BINODA 150 mg filmsko obložene tablete

BINODA 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

[Binoda 150 mg filmsko obložene tablete:]

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

Pomožna snov z znanim učinkom: 12,3 mg laktoze monohidrata.

[Binoda 500 mg filmsko obložene tablete:]

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.

Pomožna snov z znanim učinkom: 41 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

[Binoda 150 mg filmsko obložene tablete:]

Rožnate, bikonveksne, filmsko obložene tablete v obliki kapsule (pribl. 11,1 mm x 5,6 mm), z vtisnjeno oznako "150" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

[Binoda 500 mg filmsko obložene tablete:]

Rožnate, bikonveksne, filmsko obložene tablete v obliki kapsule (pribl. 17,1 mm x 8,1 mm), z vtisnjeno 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 (Dukes C) (glejte poglavje 5.1).

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

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

Kapecitabin v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) je indiciran za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodna kemoterapija naj bi vključevala antraciklin. Kapecitabin je indiciran tudi kot monoterapija za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspešnem zdravljenju s taksani in kemoterapevtskimi shemami, ki vključujejo antracikline, ter pri tistih bolnikih, pri katerih ni indicirano nadaljnje zdravljenje z antraciklini.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kapecitabin sme predpisati le usposobljen zdravnik, z ustreznim znanjem in izkušnjami z uporabo zdravil za zdravljenje novotvorb. Tablete kapecitabina je treba zaužiti z vodo v 30 minutah po obroku. Če bolezen napreduje ali bolnik ne prenaša toksičnih učinkov, je treba zdravljenje prekiniti.

Preglednici 1 in 2 prikazujeta standardne in zmanjšane odmerke kapecitabina za začetna odmerka  $1250 \text{ mg/m}^2$  in  $1000 \text{ mg/m}^2$ , izračunane glede na telesno površino.

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1):

### Monoterapija

#### Rak kolona, kolorektalni rak in rak dojke

Priporočeni začetni odmerek kapecitabina v monoterapiji za adjuvantno zdravljenje raka kolona, zdravljenje metastatskega kolorektalnega raka ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke je  $1250 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan (zjutraj in zvečer; to ustreza celotnemu dnevni odmerku  $2500 \text{ mg/m}^2$ ) 14 dni, čemur sledi 7 dni premora. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča 6 mesecev.

### Kombinirano zdravljenje

#### Rak kolona, kolorektalni rak in rak želodca

V kombiniranem zdravljenju je treba priporočeni začetni odmerek kapecitabina zmanjšati na  $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$ , če ga uporabljamo dvakrat na dan 14 dni in nato s 7 dnevi premora, ali na  $625 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan, če ga uporabljamo neprekinjeno (glejte poglavje 5.1). Vključitev bioloških zdravil v kombinirano shemo ne vpliva na začetni odmerek kapecitabina. Bolnikom, ki prejemajo kombinacijo kapecitabina in cisplatina, je treba pred dajanjem cisplatina dati premedikacijo za vzdrževanje ustrezne hidracije in preprečitev bruhanja v skladu s povzetkom glavnih značilnosti cisplatina. Bolnikom, ki prejemajo kombinacijo kapecitabina in oksaliplatina, je priporočljivo dati premedikacijo z antiemetiki v skladu s povzetkom glavnih značilnosti oksaliplatina. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča 6 mesecev.

#### Rak dojke

V kombinaciji z docetakselom je priporočeni začetni odmerek kapecitabina za zdravljenje metastatskega raka dojke  $1250 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, odmerek docetaksela pa  $75 \text{ mg/m}^2$  v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Bolnicam, ki prejemajo kombinacijo kapecitabina in docetaksela, je treba pred dajanjem docetaksela dati premedikacijo s peroralnim kortikosteroidom (npr. z deksametazonom) v skladu s povzetkom glavnih značilnosti docetaksela.

## Izračun odmerka kapecitabina

Preglednica 1. Izračun standardnega in zmanjšanega odmerka glede na telesno površino za začetni odmerek 1250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabina.

	Odmerek 1250 mg/m <sup>2</sup> (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1250 mg/m <sup>2</sup>	Število 150-mg 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	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. Izračun standardnega in zmanjšanega odmerka glede na telesno površino za začetni odmerek 1000 mg/m<sup>2</sup> kapecitabina.

	Odmerek 1000 mg/m <sup>2</sup> (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1000 mg/m <sup>2</sup>	Število 150-mg 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>
Telesna površina (m <sup>2</sup> )	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 odmerka med zdravljenjem:

### Splošno

Toksične učinke kapecitabina je mogoče obvladati s simptomatskim zdravljenjem in/ali spremembo odmerka (prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka). Ko je odmerek enkrat zmanjšan, ga pozneje ne smemo več zvečati. V primeru toksičnih učinkov, za katere po presoji lečečega zdravnika ni verjetno, da bi postali resni ali smrtno nevarni (npr. alopecija, spremenjeno okušanje, spremembe na

nohtih), je mogoče zdravljenje nadaljevati z enakim odmerkom, brez zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja. Bolnike, ki jemljejo kapecitabin, je treba opozoriti, da je treba zdravljenje v primeru zmernih ali hudih toksičnih učinkov nemudoma prekiniti. Odmerkov kapecitabina, izpuščenih zaradi toksičnih učinkov, se ne nadomešča. V spodnji preglednici so podana priporočila glede prilagoditve odmerka v primeru toksičnih učinkov:

Preglednica 3. Shema zmanjšanja odmerka kapecitabina (3-tedenski cikel ali neprekinjeno zdravljenje)

Stopnja toksičnosti*	Spremembe odmerka znotraj ciklusa zdravljenja	Prilagoditev odmerka za naslednji cikel/odmerek (% začetnega odmerka)
• Stopnja 1	Vzdržujte odmerek	Vzdržujte odmerek
• Stopnja 2		
-1. pojav	Prekinite zdravljenje, dokler se stopnja toksičnosti ne zmanjša na 0-1	100 %
-2. pojav		75 %
-3. pojav		50 %
4. pojav	Dokončno prekinite zdravljenje	Navedba ni smiselno potrebna
• Stopnja 3		
-1. pojav	Prekinite zdravljenje, dokler se stopnja toksičnosti ne zmanjša na 0-1	75 %
-2. pojav		50 %
-3. pojav	Dokončno prekinite zdravljenje	Navedba ni smiselno potrebna
• Stopnja 4		
-1. pojav	Dokončno prekinite zdravljenje. <i>ali</i> Če zdravnik presodi, da je nadaljevanje v bolnikovem najboljšem interesu, prekinite zdravljenje, dokler se stopnja toksičnosti ne zmanjša na 0-1	50 %
-2. pojav	Dokončno prekinite zdravljenje	Navedba smiselno ni potrebna

\*Glede na skupna merila 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 3.0. Za sindrom roka-noga ter hiperbilirubinemijo glejte poglavje 4.4.

**Hematologija:** S kapecitabinom se ne sme zdraviti bolnikov, ki imajo število nevtrofilcev pred zdravljenjem  $< 1,5 \times 10^9/l$  in/ali trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ . Če laboratorijski izvidi med ciklusom zdravljenja pokažejo zmanjšanje števila nevtrofilcev pod  $1,0 \times 10^9/l$  ali števila trombocitov pod  $75 \times 10^9/l$ , je treba zdravljenje s kapecitabinom prekiniti.

Prilagoditve odmerkov zaradi toksičnosti, kadar kapecitabin uporabljamo v kombinaciji z drugimi zdravili v 3-tedenskem ciklusu:

Kadar se kapecitabin uporablja v kombinaciji z drugimi zdravili v 3-tedenskem ciklusu, je treba odmerke zaradi toksičnosti prilagajati v skladu s preglednico 3 (zgoraj) za kapecitabin, in v skladu z ustreznim povzetkom značilnosti zdravila za drugo zdravilo oz. druga zdravila.

Če je na začetku ciklusa zdravljenja indicirana odložitev zdravljenja z kapecitabina ali drugim zdravilom oz. drugimi zdravili, je treba odložiti uporabo vseh zdravil, dokler niso izpolnjeni pogoji za nadaljevanje zdravljenja z vsemi zdravili.

Če se med ciklusom zdravljenja pojavijo toksični učinki, ki po presoji lečečega zdravnika niso povezani s kapecitabinom, je treba uporabo kapecitabina nadaljevati, odmerek drugega zdravila pa prilagoditi v skladu z ustreznim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

Če je treba zdravljenje z drugo učinkovino oz. drugimi učinkovinami dokončno prekiniti, se lahko zdravljenje s kapecitabinom nadaljuje, ko so izpolnjeni pogoji za ponoven začetek uporabe kapecitabina.

Ta nasvet velja za vse indikacije in za vse posebne populacije.

#### Prilagoditve 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 s preglednico 3 (zgoraj) za kapecitabin, in v skladu z ustreznim povzetkom značilnosti zdravila za drugo zdravilo oz. druga zdravila.

#### Prilagoditve odmerka za posebne populacije:

Okvara jeter: Za oblikovanje priporočil o prilagoditvi odmerka pri bolnikih z okvaro jeter ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti. Razpoložljivih podatkov o okvari jeter zaradi ciroze ali hepatitisu ni.

Okvara ledvic: Kapecitabin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina pod 30 ml/min [Cockcroft in Gault] na začetku zdravljenja). Pogostnost neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-50 ml/min na začetku zdravljenja) je večja kot v celotni populaciji. Bolnikom z zmerno okvaro ledvic, ki prejemajo začetni odmerek 1250 mg/m<sup>2</sup>, je odmerek priporočljivo zmanjšati na 75 %. Bolnikom z zmerno okvaro ledvic, ki prejemajo začetni odmerek 1000 mg/m<sup>2</sup>, odmerka ni treba zmanjšati. Bolnikom z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51-80 ml/min na začetku zdravljenja) začetnega odmerka ni treba prilagajati. Če se bolniku med zdravljenjem pojavi neželen dogodek stopnje 2, 3 ali 4, ga je priporočljivo skrbno spremljati in takoj prekiniti zdravljenje, nadaljnje odmerke pa prilagoditi v skladu z zgornjo preglednico 3. Če se izračunani očistek kreatinina med zdravljenjem zmanjša pod 30 ml/min, je treba zdravljenje s kapecitabinom ukiniti. Ta priporočila za prilagoditev odmerka pri okvari ledvic veljajo za monoterapijo in za kombinirano uporabo (glejte tudi podpoglavje "Starejši bolniki", spodaj).

Izkušenj pri otročih (do 18. leta) ni.

#### Starejši bolniki:

Med monoterapijo s kapecitabinom prilagoditev začetnega odmerka ni potrebna, čeprav so bili pri bolnikih, starih 60 let ali več z zdravljenjem povezani neželeni učinki stopnje 3 ali 4 pogostejši kot pri mlajših bolnikih.

Kadar so kapecitabin uporabljali v kombinaciji z drugimi zdravili, je bilo pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) več neželenih učinkov stopnje 3 in 4 (vključno s takšnimi, zaradi katerih so prekinili zdravljenje), kot pri mlajših bolnikih. 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 začetnim odmerkom

kapecitabina v kombinaciji z docetakselom ne pojavijo toksični učinki, je mogoče odmerke kapecitabina previdno zvečati na 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

- V kombinaciji z irinotekanom: Bolnikom, starim 65 let ali več, je začetni odmerek kapecitabina priporočljivo zmanjšati na 800 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

### 4.3 Kontraindikacije

- Anamneza hudih ali nepričakovanih reakcij na fluoropirimidinsko zdravljenje.
- Preobčutljivost za kapecitabin, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali za fluorouracil.
- Znano pomanjkanje dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD).
- Nosečnost in dojenje.
- Huda levkopenija, nevtropenija ali trombocitopenija.
- Huda okvara jeter.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min).
- Zdravljenje s sorivudinom ali kemično podobnimi učinkovinami, npr. z brivudinom (glejte poglavje 4.5).
- Če obstajajo kontraindikacije za katero od učinkovin, uporabljenih v kombinirani shemi, se te učinkovine ne sme uporabiti.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med *toksičnimi učinki, ki omejujejo odmerjanje*, so driska, bolečine v trebuhu, navzea, stomatitis in sindrom roka-noga (kožna reakcija dlani in podplatov, palmarno-plantarna eritrodizesteziya). Večina neželenih učinkov je reverzibilnih in ne zahtevajo dokončne prekinitve zdravljenja, vendar je včasih treba odmerjanje začasno prekiniti ali zmanjšati.

*Driska.* Bolnike s hudo drisko je treba skrbno spremljati ter jim nadomeščati tekočino in elektrolite, če postanejo dehidrirani. Uporabiti je mogoče standardno antidiaroično zdravljenje (npr. loperamid). Driska stopnje 2 po NCIC CTC je opredeljena kot pogostejše iztrebljanje od 4 do 6 iztrebljanj na dan ali kot nočna potreba po izpraznitvi črevesa, driska stopnje 3 pa kot pogostejše iztrebljanje od 7 do 9 iztrebljanj na dan ali inkontinenca in malabsorpcija. Driska stopnje 4 pomeni pogostejše iztrebljanje 10 ali več iztrebljanj na dan ali močno krvavo drisko ali potrebo po parenteralni podpori. Odmerek je treba zmanjšati, kot je potrebno (glejte poglavje 4.2).

*Dehidracija.* Dehidracijo je treba preprečiti ali popraviti takoj na začetku. Bolniki z anoreksijo, astenijo, navzeo, drisko ali bruhanjem lahko hitro dehidrirajo. Če se pojavi dehidracija stopnje 2 (ali več), je treba zdravljenje s kapecitabinom takoj prekiniti in bolnika hidrirati. S ponovnim zdravljenjem ne smemo pričeti, dokler bolnik ni rehidriran in dokler sprožitveni vzroki niso odpravljeni ali obvladani. Odmerke prilagajamo, glede na neželeni dogodek, ki je povzročil dehidracijo (glejte poglavje 4.2).

*Sindrom roka-noga* (znan tudi kot kožna reakcija dlani in podplatov, palmarno-plantarna eritrodizesteziya ali s kemoterapijo povzročeni akralni eritem). Sindrom roka-noga stopnje 1 je opredeljen kot omrtvičenost, dizesteziya/paresteziya, mravljinčenje, neboleče otekanje ali rdečina dlani in/ali stopal in/ali nelagodje, ki ne vpliva na bolnikove normalne dejavnosti.

Za sindrom roka-noga stopnje 2 je značilna boleča rdečina in otekanje dlani in/ali stopal in/ali nelagodje, ki vpliva na bolnikove vsakodnevne dejavnosti.

Z sindrom roka-noga stopnje 3 je značilno vlažno luščenje kože, nastajanje razjed in mehurjev na koži in huda bolečina na dlaneh in/ali stopalih in/ali hudo nelagodje, ki bolniku onemogoči opravljanje dela ali vsakodnevnih dejavnosti. Če se pojavi sindrom roka-noga stopnje 2 ali 3, je treba jemanje kapecitabina prekiniti, dokler dogodek ne izgine oz. se zmanjša na stopnjo 1. Po pojavu sindroma roka-noga stopnje 3 je treba nadaljnje odmerke kapecitabina zmanjšati. Kadar kapecitabin in cisplatin uporabljamo v kombinaciji, ni priporočljiva uporaba vitamina B6 (piridoksina) za simptomatsko ali sekundarno profilaktično zdravljenje sindroma roka-noga, saj objavljena poročila navajajo, da piridoksin lahko zmanjša učinkovitost cisplatinu.

*Kardiotoksičnost.* S fluoropirimidinskim zdravljenjem so bili povezani kardiotoksični učinki, vključno z miokardnim infarkt, angino pectoris, motnjami srčnega ritma, kardiogenim šokom, nenadno smrtjo in elektrokardiografskimi spremembami (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanja intervala QT). Ti neželeni učinki so lahko pogostejši pri bolnikih z anamnezo bolezni koronarnih arterij. Pri bolnikih, ki so prejeli kapecitabin, so poročali o motnjah srčnega ritma (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsade de pointes* in bradikardijo), angini pectoris, miokardnem infarktu, srčnem popuščenju in kardiomiopatiji. Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo pomembne srčne bolezni, motenj srčnega ritma ali angine pectoris (glejte poglavje 4.8).

*Hipokalciemija ali hiperkalciemija.* Med zdravljenjem s kapecitabinom je opisana hipokalciemija oz. hiperkalciemija. Pri bolnikih z že obstoječo hipokalciemijo ali hiperkalciemijo je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

*Bolezni osrednjega ali perifernega živčevja.* Pri bolnikih z boleznijo osrednjega ali perifernega živčevja (npr. metastazami 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 lahko med zdravljenjem s kapecitabinom ena in druge poslabšajo.

*Antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi derivati.* V študiji medsebojnega delovanja z enim odmerkom varfarina so ugotovili pomembno povečanje povprečne AUC S-varfarina (+57 %). Ti rezultati kažejo na medsebojno delovanje, ki je verjetno posledica zavrtja izoencima 2C9 sistema citokroma P450 s kapecitabinom. Pri bolnikih, ki sočasno prejema kapecitabin in peroralni kumarinski antikoagulant, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (INR ali protrombinski čas) in ustrezno prilagoditi odmerek antikoagulant (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 skrbno spremljati, ne glede na to, ali imajo jetrne metastaze ali ne. Uporabo kapecitabina je treba prekiniti, če se pojavi z zdravljenjem povezano zvišanje koncentracije bilirubina nad 3-kratno zgornjo referenčno vrednostjo ali z zdravljenjem povezano zvišanje jetrnih aminotransferaz (ALT, AST) nad 2,5-kratno zgornjo referenčno vrednostjo. Monoterapija s kapecitabinom se lahko nadaljuje, ko se bilirubin zniža na ali pod 3-kratno zgornjo referenčno vrednostjo oziroma se jetrni aminotransferazi znižata na ali pod 2,5-kratno zgornjo referenčno vrednostjo.

*Okvara ledvic.* Pogostnost neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/min) večja kot pri celotni populaciji (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat, kot pomožno snov, zato ga ne smejo jemati bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo 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:

*Kumarinski antikoagulantni:* Pri bolnikih, ki so kapecitabin jemali sočasno s kumarinskimi antikoagulantni, npr. varfarinom in fenpropakumonom, so opisane spremembe koagulacijskih parametrov in/ali krvavitve. Ti učinki so se pojavili v nekaj dneh pa do nekaj mesecev po začetku zdravljenja s kapecitabinom, v posameznih primerih pa celo en mesec po prenehanju zdravljenja s kapecitabinom. V klinični študiji farmakokinetičnih medsebojnih delovanj je zdravljenje s kapecitabinom po enkratnem odmerku 20 mg varfarina povečalo AUC S-varfarina za 57 % in vrednost INR za 91 %. Na

presnovo R-varfarina ni bilo vpliva; to kaže, da kapecitabin zavira izoencim 2C9, ne vpliva pa na izoencima 1A2 in 3A4. Bolnike, ki sočasno s kapecitabinom jemljejo kumarinske antikoagulate, je treba redno spremljati glede sprememb koagulacijskih parametrov (protrombinski čas ali INR) in jim ustrezno prilagoditi odmerek antikoagulantov.

*Fenitoin:* Med sočasno uporabo kapecitabina in fenitoina so v posameznih primerih opazili povečanje koncentracije fenitoina v plazmi s posledičnimi simptomi zastrupitve s fenitoinom. Pri bolnikih, ki jemljejo fenitoin sočasno s kapecitabinom, je treba redno spremljati povečane koncentracije fenitoina v plazmi.

*Folinska kislina:* Študija kombinacije kapecitabina in folinske kisline je pokazala, da folinska kislina nima velikega vpliva na farmakokinetične lastnosti kapecitabina in njegovih presnovkov, vpliva pa na farmakodinamiko kapecitabina. Folinska kislina lahko poveča toksičnost kapecitabina: največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega med intermitentnim dajanjem je 3000 mg/m<sup>2</sup> na dan, pri uporabi kapecitabina v kombinaciji s folinsko kislino (30 mg peroralno dvakrat na dan) pa samo 2000 mg/m<sup>2</sup> na dan.

*Sorivudin in analogi:* Opisano je bilo klinično pomembno medsebojno delovanje med sorivudinom in 5-FU, ki je posledica zavrtja dihidropirimidin-dehidrogenaze s sorivudinom. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno. Zato se kapecitabina ne sme uporabljati sočasno s sorivudinom ali kemično podobnimi učinkovinami, kakršen je brivudin (glejte poglavje 4.3). Med zaključkom zdravljenja s sorivudinom ali njegovimi kemično sorodnimi analogi, kakršen je brivudin, in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor.

*Antacid:* Preučevali so vpliv antacida z aluminijevim hidroksidom in magnezijevim hidroksidom na farmakokinetiko kapecitabina. Ugotovili so majhno povečanje plazemske koncentracije kapecitabina in enega presnovka (5'-DFCR); na preostale tri glavne presnovke (5'-DFUR, 5-FU in FBAL) ni bilo vpliva.

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

*Medsebojno delovanje s citokromom P-450:* Glede možnih medsebojnih delovanj z izoencimi 1A2, 2C9 in 3A4 glejte medsebojna delovanja o antikoagulantnem zdravljenju s kumarinskimi derivati.

*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 2000 mg/m<sup>2</sup> (v primerjavi s 3000 mg/m<sup>2</sup> na dan, če je kapecitabin uporabljen sam).

*Radioterapija:* Največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega med intermitentnim dajanjem je 3000 mg/m<sup>2</sup> na dan. V kombinaciji z radioterapijo za zdravljenje raka danke je bil največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2000 mg/m<sup>2</sup> na dan, bodisi v stalni (neprekinjeni) shemi bodisi med uporabo vsak dan od ponedeljka do petka med 6-tedenskim ciklusom radioterapije.

*Oksaliplatin:* Klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti kapecitabinu ali njegovim presnovkom, prosti platini ali celokupni platini ni bilo, če je bil kapecitabin uporabljen v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom.

*Bevacizumab:* Bevacizumab v prisotnosti oksaliplatina ni klinično pomembno vplival na farmakokinetične parametre kapecitabina ali njegovih presnovkov.

Medsebojno delovanje s hrano: V vseh kliničnih preskušanjih so bolnikom naročili, naj kapecitabin vzamejo v 30 minutah po jedi. Ker trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti temeljijo na jemanju s hrano, je kapecitabin priporočljivo uporabljati s hrano. Jemanje s hrano zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina (glejte poglavje 5.2).



## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem s kapecitabinom ne zanosijo. Če bolnica med zdravljenjem s kapecitabinom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

Nosečnost:

Študij o uporabi kapecitabina pri nosečnicah ni, vendar je treba predpostavljati, da lahko pri nosečnici uporabljeni kapecitabin povzroči okvare ploda. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je uporaba kapecitabina povzročila embrioletalnost in teratogenost. Ti izsledki so pričakovani učinki fluoropirimidinskih derivatov. Kapecitabin je kontraindiciran med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se kapecitabin pri človeku izloča v materino mleko. Pri miših v laktaciji so v mleku našli precejšnjo količino kapecitabina in njegovih presnovkov. Med zdravljenjem s kapecitabinom je treba dojenje prekiniti.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

## 4.8 Neželeni učinki

### *a. Povzetek varnostnih značilnosti*

Celotni varnostni profil kapecitabina temelji na podatkih, zbranih od več kot 3000 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom v monoterapiji ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah. Varnostne značilnosti monoterapije s kapecitabinom so v populacijah z metastatskim rakom dojke, metastatskim kolorektalnim rakom in adjuvantnem zdravljenju raka kolona podobne. Za podrobne informacije o večjih študijah, vključno z načrti študiji 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 bolezni prebavil (zlasti driska, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, stomatitis), sindrom roka-noga (palmaro-plantarna eritrodizestezija), utrujenost, astenija, anoreksija, kardiotoksičnost, poslabšanje ledvične disfunkcije pri bolnikih z že obstoječo motnjo ledvičnega delovanja in tromboza/embolija.

### *b. Povzetek neželenih učinkov v preglednici*

Neželeni učinki, ki so bili po raziskovalčevi oceni morda, verjetno ali nedoločno povezani z uporabo kapecitabina, so navedeni v preglednici 4 za monoterapijo s kapecitabinom in v preglednici 5 za kapecitabin v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah. Neželeni učinki so razvrščeni po njihovi pogostnosti kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) in občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### Monoterapija s kapecitabinom:

Preglednica 4 navaja neželene učinke, povezane z uporabo kapecitabina v monoterapiji, na podlagi kumulativne analize podatkov o varnosti iz treh velikih študij, ki so zajele več kot 1900 bolnikov (študije M66001, SO14695 in SO14796). Neželeni učinki so uvrščeni v ustrezno skupino pogostnosti glede na celokupno incidenco iz analize podatkov o varnosti.

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

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Občasni</b> <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožujoči (stopnja 3 do 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, glivična okužba, okužba, zobni absces
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</i>	-	-	lipom
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	-	nevtropenija, anemija	febrilna nevtropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, levkopenija, hemolitična anemija, zvišano internacionalno normalizirano razmerje (INR)/ podaljšan protrombinski čas
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	-	Preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija	dehidracija, zmanjšanje apetita, zmanjšanje telesne mase	sladkorna bolezen, hipokaliemija, motnja apetita, podhranjenost, hipertrigliceridemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	nespečnost, depresija	stanje zmedenosti, napad panike, depresivno razpoloženje, zmanjšan libido
<i>Bolezni živčevja</i>	-	glavobol, letargija, omotica, parestezije, motnje okusa	afazija, okvara spomina, ataksija, sinkopa, motnje ravnotežja, senzorične motnje, periferna nevropatija
<i>Očesne bolezni</i>	-	močnejše solzenje, konjunktivitis, draženje oči	zmanjšana ostrina vida, diplopija
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	-	-	vrtočlavlavica, bolečina v ušesu
<i>Srčne bolezni</i>	-	-	nestabilna angina

			pektoris, angina pektoris, ishemija miokarda, atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije
<i>Žilne bolezni</i>	-	tromboflebitis	globoka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, vročinski oblivi, periferna hladnost
<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, bolečine v trebuhu	krvavitev iz prebavil, zaprtost, bolečine v zgornjem delu trebuha, dispepsija, flatulenca, suha usta	zapora črevesja, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bolečine 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>	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	izpuščaj, alopecija, eritem, suha koža, srbenje, hiperpigmentacija kože, makularen izpuščaj, luščenje kože, dermatitis, motnje pigmentacije, spremembe na nohtih	kožni ulkus, izpuščaj, urtikarija, fotosenzibilnostna reakcija, palmarni eritem, oteklost obraza, purpura
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	-	bolečine v okončini, bolečine v hrbtu, artralgiya	zatekanje sklepov, bolečine v kosteh, bolečine v obrazu, mišično-skeletna togost, šibkost mišic
<i>Bolezni sečil</i>	-	-	hidronefroza, inkontinenca urina, hematurija, nikturija, zvišan kreatinin v krvi
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	-	-	krvavitev iz nožnice
<i>Splošne težave in spremembe na mestu</i>	utrujenost, astenija	pireksija, letargija, periferni edemi, splošno slabo počutje,	edem, mrazenje, gripi podobna bolezen, otrplost, zvišana

<i>aplikacije</i>		bolečina v prsih	telesna temperatura
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	-	-	mehur, preveliko odmerjanje

#### Kapecitabin v kombiniranem zdravljenju:

Preglednica 5 navaja neželene učinke, povezane z uporabo kapecitabina v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah na podlagi podatkov o varnosti, zbranih pri več kot 3000 bolnikih. Neželeni učinki so razvrščeni v ustrezno skupino pogostnosti (zelo pogosti ali pogosti) glede na največjo incidenco, zabeleženo v katerem od večjih kliničnih preskušanj, in so vključeni le, če so jih zabeležili **poleg** tistih neželenih učinkov, ki so bili opaženi med monoterapijo s kapecitabinom, ali pa so jih opazili **z večjo pogostnostjo** kot med monoterapijo s kapecitabinom (glejte preglednico 4). Občasni neželeni učinki, o katerih so poročali pri kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom, so skladni z neželenimi učinki, o katerih so poročali pri monoterapiji s kapecitabinom ali monoterapiji z zdravilom, uporabljenim v kombinaciji (v literaturi in/ali ustreznem povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Nekatere neželene učinke so pogosteje opažali pri kombiniranem zdravljenju (npr. periferna senzorična nevropatija pri docetakselu ali oksaliplatinu, hipertenzija pri bevacizumabu), vendar poslabšanja med zdravljenjem s kapecitabinom ni mogoče izključiti.

Preglednica 5. Povzetek neželenih učinkov, povezanih z uporabo kapecitabina v kombiniranem zdravljenju, **poleg** tistih, ki so bili opaženi med monoterapijo s kapecitabinom, ali če so jih zabeležili **z večjo pogostnostjo** kot med monoterapijo s kapecitabinom

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	herpes zoster, okužba sečil, oralna kandidoza, okužba zgornjih dihal, rinitis, gripa, <sup>+</sup> okužba, oralni herpes
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	<sup>+</sup> nevtropenija, <sup>+</sup> levkopenija, <sup>+</sup> anemija, <sup>+</sup> zvišana telesna temperatura z nevtropenijo, trombocitopenija	depresija kostnega mozga, <sup>+</sup> febrilna nevtropenija
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	Preobčutljivost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšanje apetita	hipokaliemija, hiponatriemija, hipomagneziemija, hipokalcemija, hiperglikemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	motnje spanja, anksioznost
<i>Bolezni živčevja</i>	motnje okušanja, parestezije in dizestezijske, periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, dizgevizija, glavobol	nevrotoksični učinki, tremor, nevralgija, preobčutljivostna reakcija, hipestezijska
<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, miokardna ishemija/infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	edem v spodnjih okončinah,	zardevanje, hipotenzija,

	hipertenzija, <sup>+</sup> embolija in tromboza	hipertenzivna kriza, vročinski oblivi, flebitis
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	vneto žrelo, dizestezijske žrela	kolcanje, faringo-laringealna bolečina, hripavost
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtost, dispepsija	krvavitev v zgornjih prebavilih, razjede v ustih, gastritis, napihnjenost trebuha, gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečine v ustih, disfagija, krvavitev iz danke, bolečine v spodnjem delu trebuha, dizestezijske v ustih, parestezijske v ustih, hipestezijske v ustih, nelagodje v trebuhu
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	-	nenormalno delovanje jeter
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	alopecija, spremembe na nohtih	hiperhidroza, eritematozen izpuščaj, urtikarija, nočno znojenje
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija, artralgijske bolečine v okončini	bolečina v čeljusti, spazmi mišic, trizem, šibkost mišic
<i>Bolezni sečil</i>	-	hematurija, proteinurija, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, dizurija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pireksija, šibkost, <sup>+</sup> letargija, temperaturna intoleranca	vnetje sluznice, bolečine v okončini, bolečina, mraženje, bolečina v prsih, gripi podobna bolezen, <sup>+</sup> zvišana telesna temperatura, z infundiranjem povezane reakcije, reakcije na mestu injiciranja, bolečina na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	-	kontuzija

<sup>+</sup> Pri vsakem izrazu so pri določitvi pogostnosti upoštevali neželene učinke vseh stopenj. Pri izrazih, označenih s "+", so pri določitvi pogostnosti upoštevali le neželene učinke stopnje 3 - 4. Neželeni učinki so dodani glede na največjo pogostnost, ki so jo ugotovili v katerem koli od velikih preskušanj s kombinacijo zdravil.

#### Izkušnje po prihodu zdravila na trg:

Med izpostavljenostjo zdravilu v obdobju trženja so bili ugotovljeni naslednji dodatni resni neželeni učinki:

- Zelo redki: stenoza solzevoda.
- Zelo redki: odpoved jeter in holestatski hepatitis (o njima so poročali med kliničnimi preskušnji in izpostavljenostjo v obdobju trženja)
- Zelo redki: ventrikularna fibrilacija, podaljšanje intervala QT, *torsade de pointes* in bradikardija.

#### *c. Opis izbranih neželenih učinkov*

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

Med uporabo kapecitabina v odmerku 1250 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 s kapecitabinom v monoterapiji (vključno s študijami adjuvantnega zdravljenja pri raku kolona, zdravljenja metastatskega

kolorektalnega raka in raka dojke) od 53 do 60 % , pogostnost v skupini z metastatskim rakom dojke, ki je prejela kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, pa je bila 63 % . Med uporabo kapecitabina v odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan od 1. do 14. dneva vsake 3 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka-noga od 22 do 30 %.

Metaanaliza 14 kliničnih preskušanj s podatki, zbranimi od več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom v monoterapiji 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 (vse stopnje) pojavil pri 2066 bolnikih (43 %). Mediana časa do pojava sindroma je bila 239 dni po začetku zdravljenja s kapecitabinom [95-% interval zaupanja: 201, 288]. V vseh študijah skupaj so bile z večjim tveganjem za pojav sindroma roka-noga statistično značilno povezane naslednje sopsremenljivke: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), manjši kumulativni odmerek kapecitabina (0,1 \* kg), večji odmerek v prvih šestih tednih, daljše zdravljenje v študiji (tedni), višja starost (v korakih po 10 let), ženski spol, dobro stanje zmogljivosti po ECOG ob vključitvi (0 v primerjavi z  $\geq 1$ ).

#### *Driska (glejte poglavje 4.4):*

Kapecitabin lahko povzroči drisko; zabeležili so jo pri 50 % bolnikov.

Rezultati metaanalize 14 kliničnih preskušanj s podatki, zbranimi od več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, so pokazali, da so bile z večjim tveganjem za pojav driske statistično značilno povezane naslednje sopsremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), daljše trajanje zdravljenja v študiji (tedni), višja starost (v korakih po 10 let) in ženski spol. Naslednji sopsremenljivki pa sta bili statistično značilni povezani z manjšim tveganjem za pojav driske: večji kumulativni odmerek kapecitabina (0,1 \* kg) in večji odmerek v prvih šestih tednih.

#### *Kardiotoksičnost (glejte poglavje 4.4):*

Poleg neželenih učinkov, navedenih v preglednicah 4 in 5, so bili z monoterapijo s kapecitabinom na podlagi kumulativne analize podatkov o klinični varnosti iz 7 kliničnih preskušanj z 949 bolniki (2 klinični preskušanja faze III in 5 preskušanj faze II pri metastatskem kolorektalnem raku in metastatskem raku dojke) z incidenco, manjšo od 0,1 % povezani naslednji neželeni učinki: kardiomiopatija, srčno popuščanje, nenadna smrt in ventrikularne ekstrasistole.

#### *Encefalopatija:*

Poleg neželenih učinkov, navedenih v preglednicah 4 in 5, in na podlagi omenjene kumulativne analize podatkov o klinični varnosti iz 7 kliničnih preskušanj, je bila z uporabo kapecitabina v monoterapiji povezana tudi encefalopatija, in sicer z incidenco, manjšo od 0,1 %.

#### *d. Posebne skupine bolnikov*

##### *Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2):*

Analiza podatkov o varnosti pri bolnikih, starih 60 let ali več, ki so prejeli monoterapijo s kapecitabinom, in analiza bolnikov, ki so prejeli kombinirano zdravljenje s kapecitabinom in docetakselom, je pokazala večjo pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 ter z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov kot pri bolnikih, mlajših od 60 let. Med bolniki, starih 60 let ali več, ki so prejeli kombinacijo kapecitabina in docetakselo, je bilo tudi več zgodnjih prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov kot med bolniki, mlajšimi od 60 let.

Rezultati metaanalize 14 kliničnih preskušanj s podatki o več kot 4700 bolnikih, zdravljenih s kapecitabinom, so pokazali, da je bila višja starost (v korakih po 10 let) statistično značilno povezana z večjim tveganjem za pojav sindroma roka-noga ter driske in z manjšim tveganjem za pojav nevtropenije, če povzamemo vse študije.

#### *Spol*

Rezultati metaanalize 14 kliničnih preskušanj s podatki, zbranimi od več kot 4700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, so pokazali, da je bil ženski spol statistično značilno povezan z večjim

tveganjem za pojav sindroma roka-noga ter driske in z manjšim tveganjem za pojav nevtropenije, če povzamemo vse študije.

*Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2):*

Analiza podatkov o varnosti pri bolnikih z okvaro ledvic, ki so prejeli monoterapijo s kapecitabinom (za zdravljenje kolorektalnega raka), je pokazala večjo pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4, kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (36 % pri bolnikih brez okvare ledvic, n = 268, 41 % pri bolnikih z blago okvaro ledvic, n = 257 in 54 % pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, n = 59) (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja ledvic je bilo v večjem deležu potrebno zmanjšati odmerek (44 %) kot pri bolnikih brez ledvične okvare (33 %) ali z blago okvaro ledvic (32 %); prav tako je bilo med njimi več zgodnjih prekinitev zdravljenja (21 % umikov v prvih dveh ciklih) kot pri bolnikih brez okvare ledvic (5 %) ali z blago okvaro ledvic (8 %).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znaki akutnega prevelikega odmerjanja so navzea, bruhanje, driska, mukozitis, draženje in krvavitve v prebavilih ter depresija kostnega mozga. Obvladovanje prevelikega odmerjanja mora vključevati običajne terapevtske in podporne medicinske ukrepe, namenjene odpravi kliničnih znakov 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, ki po peroralnem zaužitju deluje kot predzdravilo citotoksične učinkovine 5-fluorouracila (5-FU). Aktivacija kapecitabina poteka v več encimskih stopnjah (glejte poglavje 5.2). Encim timidin-fosforilaza, ki vključen v končno pretvorbo v 5-FU, se nahaja v tumorskih tkivih, v manjših količinah pa ga najdemo tudi v normalnih tkivih. V ksenografskih modelih raka pri ljudeh je kapecitabin v kombinaciji z docetakselom deloval sinergistično; to je lahko povezano s povečanjem delovanja timidin-fosforilaze, ki ga povzroči docetaksel.

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

Rak kolona in kolorektalni rak:

#### *Monoterapija s kapecitabinom pri adjuvantnem zdravljenju raka kolona*

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina za adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona (študija XACT, M66001). V tem preskušanju so 1987 bolnikov randomizirali na kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna in nato 1 teden premora, v 3-tedenskih ciklih 24 tednov) ali na 5-FU in levkovorin (shema Mayo: 20 mg/m<sup>2</sup> levkovorina i.v. in nato 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU v i.v. bolusu od 1. do 5. dne vsakih 28 dni 24 tednov). Glede na preživetje brez bolezni je bil kapecitabin v populaciji po protokolu vsaj enakovreden 5-FU/LV i.v. (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 pokazale razmerje ogroženosti za preživetje brez bolezni 0,88 (95 % interval zaupanja: 0,77-1,01, p = 0,068), za celokupno preživetje pa 0,86 (95 % interval zaupanja: 0,74-1,01, p = 0,060). Mediano spremljanje v času analize je bilo 6,9 leta. Vnaprej

načrtovana multivariatna Coxova analiza je pokazala superiornost kapecitabina pred uporabo 5-FU/LV v obliki bolusa. V načrtu statistične analize so bili za vključitev v model vnaprej opredeljeni naslednji dejavniki: starost, čas od operacije do randomizacije, spol, izhodiščna koncentracija karcinoembrionalnega antigena (CEA), izhodiščno stanje bezgavk in država. V celotni randomizirani populaciji je bil kapecitabin v primerjavi s 5-FU/LV superioren glede preživetja brez bolezni (razmerje ogroženosti 0,849; 95 % interval zaupanja: 0,739-0,976,  $p = 0,0212$ ) in celokupnega preživetja (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 3 pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom (shema XELOX) za adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona (študija NO16968). V tem preskušanju so 944 bolnikov za 24 tednov randomizirali na 3-tedenske cikle zdravljenja s kapecitabinom ( $1000 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan 2 tedna in nato 1 teden premora) v kombinaciji z oksaliplatinom ( $130 \text{ mg/m}^2$  v 2-urni intravenski infuziji 1. dan vsake 3 tedne), 942 bolnikov pa so randomizirali na zdravljenje s 5-FU in levkovorinom v bolusu. V primarni analizi preživetja brez bolezni v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (intent-to-treat - ITT) je bila shema XELOX značilno 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 s shemo XELOX 71 % in s 5-FU/LV 67 %. Analiza preživetja brez ponovitve bolezni (sekundarni cilj preskušanja) potrjuje te rezultate z razmerjem ogroženosti 0,78 (95 % interval zaupanja 0,67-0,92,  $p = 0,0024$ ) za shemo XELOX v primerjavi s 5-FU/LV. 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 s shemo XELOX 78 % in s 5-FU/LV 74 %. Podatki o učinkovitosti temeljijo na medianem času opazovanja 59 mesecev za celokupno preživetje in 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 večji (21 %) kot v skupini z monoterapijo s 5-FU/LV (9 %).

#### Monoterapija s kapecitabinom pri metastatskem kolorektalnem raku

Podatki dveh enako zasnovanih multicentričnih, randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanj faze III (SO14695, SO14796) podpirajo uporabo kapecitabina za zdravljenje prvega reda metastatskega kolorektalnega raka. V teh preskušanjih so 603 bolnike randomizirali na zdravljenje s kapecitabinom ( $1250 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan 2 tedna in nato 1 teden premora, v 3-tedenskih ciklikih). 604 bolnike so randomizirali na zdravljenje s 5-FU in levkovorinom (shema Mayo:  $20 \text{ mg/m}^2$  levkovorina i.v. in nato  $425 \text{ mg/m}^2$  5-FU v i.v. bolusu od 1. do 5. dne vsakih 28 dni). Celotni objektivni delež odziva v celotni randomizirani populaciji (po oceni raziskovalca) je bil 25,7 % s kapecitabinom in 16,7 % s shemo Mayo ( $p < 0,0002$ ). Mediani čas do napredovanja bolezni je bil 140 dni s kapecitabinom in 144 dni s shemo Mayo. Mediano preživetje je bilo 392 dni s kapecitabinom in 391 dni s shemo Mayo. Trenutno ni primerjalnih podatkov o monoterapiji s kapecitabinom v primerjavi s kombiniranimi shemami kot prvo linijo zdravljenja pri kolorektalnem raku.

#### Kombinirano zdravljenje prvega reda 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 obsegala dva dela: začetni del z 2 krakoma, v katerem so 634 bolnikov randomizirali v dve različni skupini zdravljenja, po shemi XELOX ali shemi FOLFOX-4, in poznejši del s faktoriskim načrtom  $2 \times 2$ , v katerem so 1401 bolnika randomizirali v štiri različne skupine zdravljenja: XELOX in placebo, FOLFOX-4 in placebo, XELOX in bevacizumab ter FOLFOX-4 in bevacizumab. Za sheme zdravljenja glejte preglednico 6.



Preglednica 6. 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	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 uri	oksaliplatin 1. dan, vsaka 2 tedna
	levkovorin	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 uri	levkovorin 1. in 2. dan, vsaka 2 tedna
	5-fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolus, nato 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 ur	5-fluorouracil i.v. bolus/infuzija, oboje 1. in 2. dan, vsaka 2 tedna
	placebo ali bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 min	1. dan, pred FOLFOX-4, vsaka 2 tedna
XELOX ali XELOX + bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 uri	oksaliplatin 1. dan, vsake 3 tedne
	kapecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> peroralno dvakrat na dan	kapecitabin peroralno dvakrat na dan, vsaka 2 tedna (nato 1 teden brez zdravljenja)
	placebo ali bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	1. dan, pred XELOX, vsake 3 tedne
5-fluorouracil: intravenska bolusna injekcija neposredno po levkovorinu			

Neinferiornost krakov s XELOX v primerjavi s kraki s FOLFOX-4 se je v celotni primerjavi pokazala pri preživetju brez napredovanja bolezni v populaciji primernih bolnikov in populaciji z-namenom-zdravljenja (glejte poglavje preglednico 7). Ti rezultati kažejo, da sta shemi XELOX in FOLFOX-4 enakovredni, kar zadeva celokupno preživetje (glejte preglednico 7). Primerjava zdravljenja po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom in zdravljenja po shemi FOLFOX v kombinaciji s bevacizumabom je bila vnaprej opredeljena eksploratorna analiza. V tej primerjavi zdravljenja 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). Mediano spremljanje v času primarne analize v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bilo 1,5 leta; podatki analize po dodatnem 1 letu spremljanja so prav tako vključeni v preglednico 7. Vendar pa analiza preživetja brez napredovanja bolezni med zdravljenjem ni potrdila rezultatov 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 razlike med odmerjanji v shemah zdravljenja in čas ocene tumorja vplivajo na analizo preživetja brez napredovanja bolezni med zdravljenjem, popolne razlage tega rezultata niso našli.

Preglednica 7. Ključni rezultati učinkovitosti za analizo neinferiornosti študije 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>Mediani čas do dogodka (dnevi)</b>		<b>Razmerje ogroženosti (97,5 % IZ)</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>Mediani čas do dogodka (dnevi)</b>		<b>Razmerje ogroženosti (97,5 % IZ)</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)

Podatki iz randomizirane, kontrolirane študije faze III (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1000 mg/m<sup>2</sup> za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. 820 bolnikov je bilo randomiziranih bodisi na zaporedno (sekvenčno) zdravljenje (n = 410) bodisi na kombinirano zdravljenje (n = 410). Zaporedno zdravljenje je vključevalo zdravljenje prvega reda s kapecitabinom (1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni), zdravljenje drugega reda z irinotekanom (350 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) in zdravljenje tretjega reda s kombinacijo kapecitabina (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dan). Kombinirano zdravljenje je obsegalo zdravljenje prvega reda s kapecitabinom (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni) v kombinaciji z irinotekanom (250 mg/m<sup>2</sup> 1. dan) (XELIRI) in zdravljenja drugega reda s kapecitabinom (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni) in oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dan). Vsi ciklusi zdravljenja so bili uporabljeni v 3-tedenskih presledkih. V zdravljenju prvega reda je bilo mediano preživetje brez napredovanja bolezni v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, 5,8 meseca (95 % interval zaupanja: 5,1-6,2 meseca) s kapecitabinom v monoterapiji in 7,8 meseca (95 % interval zaupanja: 7,0-8,3 meseca, p = 0,0002) s shemo XELIRI.

Podatki iz vmesne analize multicentrične, randomizirane, kontrolirane študije faze II (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m<sup>2</sup> za 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom v prvi liniji zdravljenja bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom. 115 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) in bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m<sup>2</sup> 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); skupaj 118 bolnikov je bilo randomiziranih na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan dva tedna in nato 7-dnevni premor), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> 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). Po 6 mesecih je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti 80 % (XELIRI in bevacizumab) v primerjavi s 74 % (XELOX in bevacizumab). Celotni delež odziva (popolni odziv in delni odziv) je bil 45 % (XELOX in bevacizumab) v primerjavi s 47 % (XELIRI in bevacizumab).

Kombinirano zdravljenje drugega reda metastatskega kolorektalnega raka

Podatki iz multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije faze III (NO16967) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom za zdravljenje drugega reda metastatskega kolorektalnega raka. V tem preskušanju so 627 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so predhodno prejeli kot zdravljenje prvega reda irinotekan v kombinaciji s fluoropirimidini, randomizirali na zdravljenje po shemi XELOX ali FOLFOX-4. Za odmerjanje po shemah XELOX in FOLFOX-4 (brez dodatka placeba ali bevacizumaba) glejte preglednico 6. Dokazano je bilo, da je shema XELOX neinferiorna shemi FOLFOX-4, kar zadeva preživetje brez napredovanja bolezni, tako v populaciji po protokolu kot v populaciji z namenom zdravljenja (glejte preglednico 8). Rezultati kažejo, da je shema XELOX enakovredna shemi FOLFOX-4, kar zadeva celokupno preživetje (glejte preglednico 8). Mediano spremljanje v času primarne analize v populaciji z namenom zdravljenja je bilo 2,1 leta; v preglednico 8 so vključeni tudi podatki analiz po dodatnih 6 mesecih spremljanja.

Preglednica 8. Ključni rezultati učinkovitosti za analizo neinferiornosti študije NO16967

<b>OSNOVNA ANALIZA</b>			
<b>XELOX (PPP*: n = 251; ITT**: n = 313)</b>		<b>FOLFOX-4 (PPP*: n = 252; ITT**: n = 314)</b>	
<b>Populacija</b>	<b>Mediani čas do dogodka (dnevi)</b>		<b>Razmerje ogroženosti (95 % IZ)</b>
<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)
<b>DODATNO ŠEST MESEČNO SPREMLJANJE</b>			
<b>Populacija</b>	<b>Mediani čas do dogodka (dnevi)</b>		<b>Razmerje ogroženosti (95 % IZ)</b>
<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 z namenom zdravljenja (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 za zdravljenje prvega reda napredovalega raka želodca (ML17032). V tem preskušanju so 160 bolnikov randomizirali na zdravljenje s kapecitabinom (1000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna in nato 7-dnevni premor) in cisplatinom (80 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni infuziji vsake 3 tedne). Skupno 156 bolnikov so randomizirali na zdravljenje s 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> na dan v stalni 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). Kapecitabin v kombinaciji s cisplatinom je bil neinferioren kombinaciji 5-FU in cisplatina, kar zadeva preživetje brez napredovanja bolezni v analizi po-protokolu (razmerje ogroženosti 0,81, 95 % interval zaupanja: 0,63-1,04). Mediano preživetje brez napredovanja bolezni je bilo s kombinacijo kapecitabina in cisplatina 5,6 meseca in s kombinacijo 5-FU in cisplatina 5,0 mesecev. Razmerje ogroženosti za trajanje preživetja (celokupno preživetje) je bilo podobno razmerju ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 0,85, 95 % interval zaupanja: 0,64-1,13). Mediano preživetje s kombinacijo kapecitabina in cisplatina je bilo 10,5 meseca, s kombinacijo 5-FU in cisplatina pa 9,3 meseca.

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 prvega reda napredovalega raka želodca (REAL-2). V tem preskušanju so 1.002 bolnika po faktorskem načrtu 2 x 2 randomizirali v enega od naslednjih štirih krakov:

- ECF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> v bolusu 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 neprekinjeni infuziji skozi centralni venski kateter).
- ECX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> v bolusu 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> v bolusu 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 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 neprekinjeni infuziji skozi centralni venski kateter).
- EOX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> v bolusu 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 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).

Analize primarne učinkovitosti v populaciji po protokolu so glede celokupnega preživetja pokazale neinferiornost shem na osnovi kapecitabina v primerjavi s shemami na osnovi 5-FU (razmerje ogroženosti 0,86, 95 % interval zaupanja: 0,8-0,99) in shem na podlagi oksaliplatina v primerjavi s shemami na podlagi cisplatina (razmerje ogroženosti 0,92, 95 % interval zaupanja: 0,80-1,1). Mediano celokupno preživetje je bila 10,9 meseca pri shemah na osnovi kapecitabina in 9,6 meseca pri shemah na osnovi 5-FU. Mediano celokupno preživetje je bilo 10,0 mesecev pri shemah na osnovi cisplatina in 10,4 meseca pri shemah na osnovi oksaliplatina.

Kapecitabin je bil v kombinaciji z oksaliplatinom uporabljen tudi za zdravljenje napredovalega raka želodca. Študije monoterapije s kapecitabinom kažejo, da kapecitabin deluje 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 v monoterapiji in kombiniranem zdravljenju raka prebavil. Kumulativna analiza zajema 3097 bolnikov, zdravljenih s shemami, ki so vključevale kapecitabin, in 3074 bolnikov, zdravljenih s shemami, ki so vključevale 5-FU. Mediano celokupno preživetje je bilo pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vključevale kapecitabin, 703 dni (95 % interval zaupanja: 671; 745) in pri bolnikih, zdravljenih s shemami, ki so vključevale 5-FU, 683 dni (95 % interval zaupanja: 646; 715). Razmerje ogroženost za celokupno preživetje je bilo 0,94 (95 % interval zaupanja: 0,89; 1,00; p = 0,0489); to kaže, da so sheme, ki vključujejo kapecitabin, superiorne shemam, ki vključujejo 5-FU.

## Rak dojke:

### *Kombinirano zdravljenje s kapecitabinom in docetakselom pri lokalno napredovalem ali metastatskem raku dojke*

Podatki enega multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspešni citotoksični antraciklinski kemoterapiji, vključno z antraciklinom. V tem preskušanju so 255 bolnic randomizirali na zdravljenje s kapecitabinom (1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna in nato 1-tedenski premor ter docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni intravenski infuziji vsake 3 tedne). 256 bolnic so randomizirali na monoterapijo z docetakselom (100 mg/m<sup>2</sup> v 1-urni intravenski infuziji vsake 3 tedne). Preživetje je bilo daljše v kraku, v katerem so bolnice prejemale kombinacijo kapecitabin + docetaksel ( $p = 0,0126$ ). Mediano preživetje je bilo s kombinacijo kapecitabin + docetaksel 442 dni in z monoterapijo z docetakselom 352 dni. Celokupni objektivni odziv v vsej randomizirani populaciji (po raziskovalčevi oceni) je bil 41,6 % v skupini, ki je prejemala kombinacijo kapecitabin in docetaksela, in 29,7 % v skupini z monoterapijo z docetakselom ( $p = 0,0058$ ). Čas do napredovanja bolezni je bil daljši v kraku, v katerem so bolnice prejemale kombinacijo kapecitabin in docetaksela ( $p < 0,0001$ ). Mediani čas do napredovanja bolezni je bil 186 dni v skupini s kombinacijo kapecitabina in docetaksela in 128 dni v skupini z monoterapijo z docetakselom.

### *Monoterapija s kapecitabinom po neuspešnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala taksane in antracikline, ali pri bolnicah, pri katerih antraciklinsko zdravljenje ni indicirano*

Podatki dveh multicentričnih kliničnih preskušanj faze II podpirajo monoterapijo s kapecitabinom za zdravljenje bolnic po neuspešnem zdravljenju s taksani in kemoterapevtskimi shemami, ki vključujejo antracikline, ter pri tistih bolnicah, pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano. V teh preskušanjih je skupno 236 bolnic prejemalo kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna in nato 1-tedenski premor). Celokupni objektivni odziv (po raziskovalčevi oceni) je bil v prvem preskušanju 20-%, v drugem pa 25-%. Mediani čas do napredovanja bolezni je bil v prvem preskušanju 93 dni in v drugem 98 dni. Mediano preživetje je bilo 384 in 373 dni.

## Vse indikacije:

Metaanaliza 14 kliničnih preskušanj s podatki, zbranimi od več kot 4700 bolnikov, zdravljenih z monoterapijo s kapecitabinom ali kombinacijo kapecitabina z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak in rak dojke) je pokazala, da so imeli bolniki, ki so prejemali kapecitabin in se jim je pojavil sindrom roka-noga, daljše celokupno preživetje kot bolniki, ki se jim ta sindrom ni pojavil: mediano celokupno preživetje je bilo pri prvih 1100 dni (95 % interval zaupanja: 1007,1200) in pri drugih 691 dni (95 % interval zaupanja: 638; 754); razmerje ogroženosti 0,61 (95 % interval zaupanja: 0,56; 0,66).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko kapecitabina so ocenjevali v razponu odmerkov od 502 do 3514 mg/m<sup>2</sup>/dan. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) in 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR) izmerjeni 1. in 14. dan so bili podobni. AUC 5-FU je bila 14. dan za 30 do 35 % večja. Zmanjšanje odmerka kapecitabina zmanjša sistemsko izpostavljenost 5-FU bolj kot sorazmerno od odmerka; vzrok tega je nelinearna farmakokinetika aktivnega presnovka.

*Absorpcija:* Po peroralni uporabi 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, vendar to le malo vpliva na AUC 5'-DFUR in na AUC nadaljnjega presnovka 5-FU. Pri odmerku 1250 mg/m<sup>2</sup> po jedi so bile na 14. dan največje plazemske koncentracije ( $C_{\max}$  v  $\mu\text{g/ml}$ ) kapecitabina 4,67, 5'-DFCR 3,05, 5'-DFUR 12,1, 5-FU 0,95 in FBAL 5,46. Časi do dosega največje plazemske koncentracij ( $t_{\max}$  v urah) so bili 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 in 3,34 (v enakem zaporedju). Vrednosti  $AUC_{0-\infty}$  v  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  so bile 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 in 36,3.

*Vezava na beljakovine:* Študije *in vitro* na človeški plazmi so pokazale, da je delež vezave na beljakovine (v glavnem na albumin) za kapecitabin 54 %, 5'-DFCR 10 %, 5'-DFUR 62 % in 5-FU 10 %.

*Presnova:* Kapecitabin se najprej z jetrno karboksilesterazo pretvori v 5'-DFCR, ta pa se s citidin-deaminazo, ki se v glavnem nahaja v jetrih in tumorskih tkivih, naprej pretvori v 5'-DFUR. Nadaljnja katalitska aktivacija 5'-DFUR poteka s timidin-fosforilazo. Encimi, ki sodelujejo v katalitski aktivaciji, se nahajajo v tumorskih tkivih, v manjši meri pa tudi v zdravih tkivih. Zaporedna encimska biotransformacija kapecitabina v 5-FU povzroči večjo koncentracijo v tumorskih tkivih. Pri kolorektalnih tumorjih nastajanje 5-FU po vsem sodeč v največji meri poteka v tumorskih stromalnih celicah. Po peroralni uporabi kapecitabina pri bolnikih s kolorektalnim rakom je bilo razmerje koncentracije 5-FU v kolorektalnih tumorjih v primerjavi s sosednjimi tkivi 3,2 (razpon od 0,9 do 8,0). Razmerje koncentracije 5-FU v tumorju in plazmi je bilo 21,4 (razpon od 3,9 do 59,9,  $n = 8$ ), razmerje med koncentracijo v zdravih tkivih in plazmi pa 8,9 (razpon od 3,0 do 25,8,  $n = 8$ ). Izmerjena aktivnost timidin-fosforilaze je bila v primarnem kolorektalnem tumorju 4-krat večja kot v sosednjem zdravem tkivu. Imunohistokemične študije kažejo, da se timidin-fosforilaza v glavnem 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 in tako nastane 5-fluoroureidopropionska kislina (FUPA). Na koncu  $\beta$ -ureido-propionaza cepi FUPA v  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL), ki se izloči z urinom. Aktivnost dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD) je tisti korak, ki omejuje hitrost pretvorbe. Pomanjkanje DPD lahko vodi do povečane toksičnosti kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

*Izločanje:* Eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$  v urah) kapecitabina je 0,85, 5'-DFCR 1,11, 5'-DFUR 0,66, 5-FU 0,76 in FBAL 3,23. Kapecitabin in njegovi presnovki se izločajo pretežno z urinom; v urinu se pojavi 95,5 % zaužitega odmerka kapecitabina. Izločanje v blatu je minimalno (2,6 %). Glavni presnovek, ki se izloča z urinom, je FBAL, katerega delež je 57 % zaužitega odmerka. Približno 3 % kapecitabina se z urinom izloči v nespremenjeni obliki.

*Kombinirano zdravljenje:* Študije faze I, ki so ocenjevale učinek kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela ali paklitaksela in obratno, niso pokazale, da bi kapecitabin vplival na farmakokinetiko docetaksela ali paklitaksela ( $C_{max}$  in AUC). Prav tako niso pokazale, da bi docetaksel ali paklitaksel vplivala na farmakokinetiko 5'-DFUR.

*Farmakokinetika pri posebnih populacijah:* Populacijska farmakokinetična študija je bila izvedena pri zdravljenju 505 bolnikov s kolorektalnim rakom, ki so prejeli odmerek 1250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan. Spol, izhodiščna prisotnost ali odsotnost jetrnih metastaz, stanje zmogljivosti po lestvici Karnofsky, celokupni bilirubin, serumski albumin, ASAT in ALAT niso statistično značilno vplivali na farmakokinetiko 5'-DFUR, 5-FU in FBAL.

*Bolniki z okvaro jeter zaradi jetrnih metastaz:* Farmakokinetična študija pri onkoloških bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zaradi jetrnih metastaz je pokazala, da se lahko biološka uporabnost kapecitabina in izpostavljenost 5-FU povečata v primerjavi z bolniki brez okvare. Farmakokinetičnih podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni.

*Bolniki z okvaro ledvic:* Farmakokinetična študija pri onkoloških bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic ni pokazala, da bi očistek kreatinina vplival na farmakokinetiko intaktne učinkovine in 5-FU. Izkazalo se je, da očistek kreatinina vpliva na sistemsko izpostavljenost 5'-DFUR (35 % povečanje AUC, če je očistek kreatinina zmanjšan za 50 %) in FBAL (114 % povečanje AUC, če je očistek kreatinina zmanjšan za 50 %). Presnovek FBAL ne deluje antiproliferacijsko.

*Starejši:* Populacijska farmakokinetična analiza, ki je zajela bolnike v velikem starostnem razponu (od 27 do 86 let) in je vključila 234 (46 %) bolnikov, starih 65 let ali več, je pokazala, da starost ne vpliva na farmakokinetiko 5'-DFUR in 5-FU. AUC FBAL se je s starostjo povečevala (20 % povečanje

starosti je povezano s 15 % povečanjem AUC FBAL). To povečanje je verjetno posledica spremenjenega delovanja ledvic.

*Etnični dejavniki:* Po peroralni uporabi 825 mg/m<sup>2</sup> kapecitabina dvakrat na dan 14 dni so imeli japonski bolniki (n = 18) približno 36 % manjšo C<sub>max</sub> in 24 % manjšo AUC kapecitabina kot bolniki-belci (n = 22). Japonski bolniki so imeli v primerjavi z belci tudi za približno 25 % manjšo C<sub>max</sub> in za 34 % manjšo AUC za FBAL. Klinični pomen teh razlik ni znan. Izpostavljenost drugim presnovkom (5'-DFCR, 5'-DFUR in 5-FU) se ni značilno razlikovala.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je vsakodnevna peroralna uporaba kapecitabina pri opicah cynomolgus in miših povzročila toksične učinke na prebavila, limfni in hematopoetski sistem, kar je značilno za fluoropirimidine. Ti toksični učinki so bili reverzibilni. Med uporabo kapecitabina so opazili tudi toksične učinke na koži; njihova značilnost so bile degenerativne/regresivne spremembe. Kapecitabin ni imel toksičnih učinkov na jetra in osrednje živčevje. Kardiovaskularne toksične učinke (npr. podaljšanje intervala PR in QT) so ugotovili pri opicah cynomolgus po intravenski uporabi (100 mg/kg), ne pa po ponavljajočih se peroralnih odmerkih (1379 mg/m<sup>2</sup>/dan).

Dveletna študija kancerogenosti pri miših ni pokazala, da bi bil kapecitabin kancerogen.

Med standardnimi študijami plodnosti so pri mišjih samicah, ki so prejemale kapecitabin, opazili okvaro plodnosti, ki je po prenehanju jemanja izginila. Poleg tega so se med 13-tedensko študijo pri mišjih samcih pojavile atrofične in degenerativne spremembe reproduktivnih organov, ki so po prenehanju jemanja kapecitabina izginile.

V študijah embriotoksičnosti in teratogenosti pri miših so opazili od odmerka odvisno povečanje odmrtja plodov in teratogenost. Pri opicah so pri uporabi visokih odmerkov opazili splave in pogin zarodkov, ni pa bilo znakov teratogenosti.

Kapecitabin *in vitro* pri bakterijah (Amesov test) ali celicah sesalcev (kitajski hrček V79/HPRT, metoda genske mutacije) ni bil mutagen. A podobno kot drugi nukleozidni analogi (npr. 5-FU) je bil kapecitabin klastogen v človeških limfocitih (*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 6000

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: Pretisni omoti iz PVC/PVDC-aluminija

Binoda 150 mg filmsko obložene tablete:

Vsebina: 60 filmsko obloženih tablet

Binoda 500 mg filmsko obložene tablete:

Vsebina: 120 filmsko obloženih tablet

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

GSK d.o.o., Ljubljana, Cvetkova ulica 29, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-586/13 (150 mg)

5363-I-587/13 (500 mg)

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

21.2.2013

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

27.4.2012