

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xalvobin 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ovalna filmsko obložena tableta, svetle breskove barve z vtisom '150' na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

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

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

Zdravilo Xalvobin je v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) indicirano za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojke po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje bi moralo vključevati antraciklin. Zdravilo Xalvobin je indicirano tudi za samostojno zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojke po neuspešnem zdravljenju s taksani in kemoterapevtskim režimom z uporabo antraciklinov ali za zdravljenje bolnikov, pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1):

Samostojno zdravljenje

Rak kolona, kolorektalni rak in 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/m², ki se ga daje dvakrat na dan (zjutraj in zvečer; celokupni dnevni odmerek znaša 2.500 mg/m²), 14 dni, ki jim sledi 7-dnevni premor. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča za skupaj 6 mesecev.

Zdravljenje s kombinacijo zdravil

Rak kolona, kolorektalni rak in rak želodca

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

Rak dojke

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

Izračun odmerka zdravila Xalvobin

Preglednica 1

Izračuni standardnih in zmanjšanih odmerkov glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina, ki je 1.250 mg/m².

	Odmerek 1.250 mg/m² (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1.250 mg/m ²	Število 150- in/ali 500-mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 950 mg/m ²	Zmanjšani odmerek (50 %) 625 mg/m ²
Telesna površina (m ²)	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (mg)
≤ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27–1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39–1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53–1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67–1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79–1,92	2.300	2	4	1.800	1.150

1,93–2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07–2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Preglednica 2

Izračuni standardnih in zmanjšanih odmerkov glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina, ki je 1.000 mg/m².

	Odmerek 1.000 mg/m² (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1.000 mg/m ²	Število 150- in/ali 500-mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 750 mg/m ²	Zmanjšani odmerek (50 %) 500 mg/m ²
Telesna površina (m ²)	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (mg)
≤ 1,26	1.150	1	2	800	600
1,27–1,38	1.300	2	2	1.000	600
1,39–1,52	1.450	3	2	1.100	750
1,53–1,66	1.600	4	2	1.200	800
1,67–1,78	1.750	5	2	1.300	800
1,79–1,92	1.800	2	3	1.400	900
1,93–2,06	2.000	-	4	1.500	1.000
2,07–2,18	2.150	1	4	1.600	1.050
≥ 2,19	2.300	2	4	1.750	1.100

Prilagajanje odmerjanja med zdravljenjem

Splošno

Toksičnost zaradi jemanja kapecitabina lahko obravnavamo s simptomatičnim zdravljenjem in/ali spremembo odmerka (prekinitvijo zdravljenja ali zmanjšanjem odmerka). Ko je odmerek zmanjšan, ga pozneje ne smemo več zvečati. Pri toksičnosti, za katero lečeči zdravnik meni, da je malo verjetno, da bo postala resna ali življenjsko ogrožajoča, 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 pojavi zmerna ali huda toksičnost. Odmerkov kapecitabina, izpuščenih 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	prekinitve, dokler ni dosežena stopnja 0–1	100 %
2. pojav		75 %
3. pojav		50 %

4. pojav	dokončno prenehanje zdravljenja	navedba smiselno ni potrebna
• Stopnja 3		
1. pojav	prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	75 %
2. pojav		50 %
3. pojav		navedba smiselno ni potrebna
• Stopnja 4		
1. pojav	dokončno prenehanje zdravljenja ali če zdravnik meni, da je njegovo nadaljevanje najboljše za bolnika, prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	50 %
2. pojav	dokončno prenehanje zdravljenja	navedba smiselno ni potrebna

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

Hematologija

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 izvidi med ciklom zdravljenja pokažejo, da se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod $1,0 \times 10^9/l$ ali da se je število trombocitov zmanjšalo pod $75 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje s kapecitabinom prekiniti.

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

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

Kadar je na začetku cikla zdravljenja indicirana odložitev zdravljenja 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 treba zdravljenje s kapecitabinom nadaljevati, odmerek drugega zdravila pa prilagoditi v skladu s ustreznim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

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

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

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

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

Prilagajanje odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov

Jetrna okvara

Za ustrezno priporočilo o prilagajanju odmerka, na voljo ni dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih z jetrno okvaro. Podatkov o okvari zaradi ciroze ali hepatitisa, ni na voljo.

Ledvična okvara

Kapecitabin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min (Cockcroft in Gault) na začetku zdravljenja). Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina je 30 do 50 ml/min na začetku zdravljenja) je, v primerjavi s preostalimi skupinami, povečana. Bolnikom z zmerno ledvično okvaro in z začetnim odmerkom 1.250 mg/m², je priporočljivo zmanjšati odmerek na 75 %. Odmerka ni treba prilagajati bolnikom z zmerno ledvično okvaro in z začetnim odmerkom 1.000 mg/m². Bolnikom z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina je 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 skladno z zgornjo preglednico 3. Če se izračunani kreatininski očistek med zdravljenjem zmanjša pod 30 ml/min, je treba zdravljenje z zdravilom Xalvobin 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, se je pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več), v primerjavi z mlajšimi, pojavilo več neželenih učinkov stopnje 3 in 4, vključno s tistimi, ki so povzročili ukinitve zdravila. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov, starih 60 let ali več.

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

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

4.3 Kontraindikacije

- hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti,
- preobčutljivost za kapecitabin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali fluorouracil,
- pri bolnikih z znano popolno odsotnostjo aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4),
- v obdobju nosečnosti in dojenja,
- 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 sorodnimi analogi, kot je brivudin (glejte poglavje 4.5),
- če obstajajo kontraindikacije za katero od zdravil, ki se uporablja v kombinaciji, se tega zdravila ne sme uporabljati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Driska: Bolnike, pri katerih se pojavi huda driska, je treba skrbno opazovati in jim v primeru dehidracije dajati tekočino in elektrolite. Priporočljivo je standardno zdravljenje driske (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 je opredeljena kot povečana potreba po izpraznitvi črevesa 7- do 9-krat na dan ali inkontinenca in malabsorpcija. Driska stopnje 4 je opredeljena kot 10- ali več kot 10-kratna izpraznitev črevesa na dan ali močna krvava driske ali potreba po parenteralni hidraciji. Odmerek je treba zmanjšati, kot je to potrebno (glejte poglavje 4.2).

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

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

Za sindrom 2. stopnje so značilni boleča rdečina in otekanje rok ali nog ali obojih okončin oziroma neugodje, ki že vpliva na bolnikove vsakodnevne dejavnosti.

Za 3. stopnjo so značilni vlažno luščenje kože, nastajanje razjed in mehurjev na koži in huda bolečina v rokah ali nogah ali obojih okončinah oziroma hudo neugodje, ki bolniku onemogoča opravljanje vsakodnevnih dejavnosti. Če se pojavi sindrom 2. ali 3. stopnje, je treba jemanje kapecitabina prekiniti, dokler simptomi niso odpravljeni oziroma se njihova intenzivnost ne zmanjša na 1. stopnjo. Po pojavu 3. stopnje moramo nadaljnje odmerke kapecitabina zmanjšati. Kadar kapecitabin in cisplatin uporabljamo v kombinaciji, uporaba vitamina B₆ (piridoksina) za simptomatično ali sekundarno profilaktično zdravljenje sindroma roka-noga, ni priporočljiva. Objavljena poročila namreč navajajo, da piridoksin lahko zmanjša učinkovitost cisplatina. Obstajajo dokazi, da je deksapantenol učinkovit pri preprečevanju sindroma roka-noga pri bolnikih, zdravljenih s kapecitabinom.

Kardiotoksičnost: Kardiotoksičnost, povezana z zdravljenjem s fluoropirimidinom, vključuje miokardni infarkt, angino pectoris, motnje ritma, kardiogeni šok, nenadno smrt in elektrokardiografske spremembe (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanja intervala QT). Ti neželeni učinki so pogostejši pri bolnikih s predhodno koronarno srčno boleznijo. Pri bolnikih, ki so prejeli kapecitabin, so poročali o srčni aritmiji (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsade de pointes* in bradikardijo), angini pectoris, miokardnem infarktu, srčnem popuščanju in kardiomiopatiji. Posebna previdnost je potrebna pri obravnavi bolnikov, ki imajo v anamnezi pomembno srčno bolezen, aritmije in angino pectoris (glejte poglavje 4.8).

Hipokalciemija ali hiperkalciemija: Med zdravljenjem s kapecitabinom so opazili hipokalciemijo ali hiperkalciemijo. Previdnost je potrebna pri obravnavi bolnikov s predhodno hipokalciemijo ali hiperkalciemijo (glejte poglavje 4.8).

Bolezni centralnega ali perifernega živčnega sistema: Previdnost je potrebna pri obravnavi bolnikov, ki imajo bolezen centralnega ali perifernega živčevja, npr. metastaze v možganih ali nevropatijo (glejte poglavje 4.8).

Sladkorna bolezen ali elektrolitske motnje: Previdnost je potrebna pri obravnavi bolnikov s sladkorno boleznijo ali elektrolitskimi motnjami, ker se med zdravljenjem s kapecitabinom te lahko poslabšajo.

Antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi derivati: V raziskavi interakcij z zdravili pri jemanju enkratnega odmerka varfarina so ugotovili pomembno povečanje povprečne AUC S-varfarina (+ 57 %). Rezultati kažejo na interakcijo, ki je verjetno posledica zaviranja izoencimskega sistema citokroma P450 2C9 s kapecitabinom. Bolnikom, ki sočasno prejemajo kapecitabin in peroralni kumarinski antikoagulant, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (INR ali protrombinski čas) ter ustrezno prilagajati odmerek antikoagulant (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 koncentracije 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 koncentracija bilirubina zniža na 3,0-kratno (ali manjšo) zgornjo referenčno vrednost oziroma ko je aktivnost jetrnih aminotransferaz zmanjšana na 2,5-kratno (ali manjšo) 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, diarejo, vnetje sluznic, nevtropenijo in nevrotoksičnost), povezano s 5-FU, pripisujemo pomanjkanju aktivnosti DPD.

Bolniki z zmanjšano ali odsotno aktivnostjo DPD, encima, ki je vpleten v razgradnjo fluorouracila, imajo večje tveganje za hud, življenjsko ogrožajoč ali smrten neželeni učinek zaradi fluorouracila. Čeprav pomanjkanja DPD ne moremo natančno določiti, je znano, da imajo bolniki z določenimi homozigotnimi ali določenimi sestavljenimi heterozigotnimi mutacijami v lokaciji gena DPYD, ki povzroči popolno ali skoraj popolno pomanjkanje encimske aktivnosti DPD (določene z laboratorijskim testom), največje tveganje za življenjsko ogrožajočo ali smrtno toksičnost in jih ne smemo zdraviti s kapecitabinom (glejte poglavje 4.3). Za bolnike s popolno odsotnostjo aktivnosti DPD ni varen noben odmerek.

Bolnike z delnim pomanjkanjem DPD (kot so tisti s heterozigotnimi mutacijami v genu DPYD) za katere smatramo, da koristi zdravila Xalvobin odtehtajo tveganja (upoštevaje primernost druge ne-fluoropirimidinske sheme kemoterapije), je treba zdraviti izredno previdno in jih pogosto spremljati ter prilagoditi odmerek glede na toksičnost. Na voljo ni dovolj podatkov, da bi pri bolnikih z delnim pomanjkanjem aktivnosti DPD, določenim s posebnim testom, lahko priporočili specifičen odmerek.

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

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

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

Kumarinski antikoagulant: pri bolnikih, ki so kapecitabin jemali sočasno s kumarinskimi antikoagulantami, kot sta varfarin in fenpropakumon, so poročali o spremenjenih parametrih preiskav koagulacije in/ali krvavitvah. Ti učinki so se pojavili v nekaj dneh do celo nekaj mesecev po začetku zdravljenja s kapecitabinom, v nekaterih primerih celo v naslednjem mesecu po prenehanju zdravljenja s kapecitabinom. V klinični študiji farmakokinetičnih interakcij je po posameznem 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 redno spremljati za spremembe njihovih parametrov koagulacije (protrombinski čas ali INR) ter odmerke antikoagulantov ustrezno prilagajati.

Fenitoin: v povezavi s sočasnim jemanjem kapecitabina in fenitoina so poročali o posameznih primerih zvišanja koncentracij fenitoina v plazmi, ki so povzročile simptome zastrupitve s fenitoinom. Bolnike, ki jemljejo fenitoin sočasno s kapecitabinom, je treba redno spremljati za morebitno povečanje koncentracij fenitoina v plazmi.

Folinska/folna kislina: kombinacijska študija kapecitabina in folinske kisline je pokazala, da slednja nima velikega vpliva na farmakokinetiko kapecitabina in njegovih presnovkov. Kljub temu pa ima folinska kislina vpliv na farmakodinamiko kapecitabina in njegova toksičnost je lahko povečana zaradi folinske kisline: največji odmerek samega kapecitabina, ki so ga bolniki še prenašali (MTD, »maximum tolerated dose«) med intermitentnim režimom dajanja je 3.000 mg/m² na dan, skupaj s folinsko kislino pa 2.000 mg/m² (30 mg, peroralno dvakrat na dan). Povečana toksičnost je lahko pomembna, ko shemo 5-FU/LV zamenjamo s kapecitabinom. To je lahko pomembno tudi pri jemanju dodatkov s folno kislino pri pomanjkanju folatov zaradi podobnosti med folinsko in folno kislino.

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

Antacidi: proučevali so vpliv antacida, ki vsebuje aluminijev hidroksid in magnezijev hidroksid, na farmakokinetiko kapecitabina. V plazmi so opazili majhno zvišanje plazemskih koncentracij kapecitabina in enega presnovka (5'-DFCR); na preostale tri poglavne presnovke (5'-DFUR, 5-FU in FBAL) pa ni imel vpliva.

Alopurinol: medsebojna delovanja so opazili med 5-FU in alupurinolom. Učinkovitost 5-FU se lahko zmanjša. Sočasni uporabi alopurinola in kapecitabina se je treba izogibati.

Interferon alfa: pri sočasni uporabi kapecitabina z interferonom alfa (3 mio i.e./m² na dan) je bil MTD za kapecitabin 2.000 mg/m² na dan, v primerjavi s 3.000 mg/m² na dan, kadar se je kapecitabin uporabljal samostojno.

Radioterapija: MTD samega kapecitabina med intermitentnim režimom dajanja je 3.000 mg/m² na dan, medtem ko je v kombinaciji z radioterapijo za rak danke, MTD kapecitabina 2.000 mg/m² na dan, in sicer z uporabo ali neprekinjene sheme ali dnevnim dajanjem od ponedeljka do petka med 6-tedensko radioterapijo.

Oksaliplatin: klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti kapecitabinu ali njegovim presnovkom, prosti platini ali celokupni platini, 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.

Medsebojno delovanje s hrano

V vseh kliničnih preskušanjih so bolniki prejeli kapecitabin 30 minut po obroku. Ker trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila temeljijo na sočasnem dajanju s hrano, je priporočljivo dajati kapecitabin skupaj s hrano. Dajanje s hrano 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, ki prejemajo kapecitabin, je treba svetovati, naj se izogibajo zanositvi. Če bolnica zanosi med prejetjem kapecitabina, ji moramo razložiti možne škodljive vplive na plod. Med zdravljenjem je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Študij o uporabi kapecitabina pri nosečnicah niso opravili. Vendar je možno sklepati, da lahko kapecitabin povzroči okvare ploda, če bi se dajal ženskam v obdobju nosečnosti. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je dajanje kapecitabina povzročilo teratogenost in odmrte zarodka. Te ugotovitve so posledica učinkov derivatov fluoropirimidina. Kapecitabin je v obdobju nosečnosti kontraindiciran.

Dojenje

Ni znano, ali se kapecitabin izloča v človeško mleko. Pri miših v laktaciji so v mleku našli znatne količine kapecitabina in njegovih presnovkov. Med zdravljenjem s kapecitabinom je treba 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 strojev

Kapecitabin ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. 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 profili samostojnega zdravljenja s kapecitabinom pri populaciji z metastatskim rakom dojk, metastatskim kolorektalnim rakom in pri bolnikih na adjuvantnem zdravljenju raka kolona so primerljivi. 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 bolezn prebavil (zlasti driska, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, stomatitis), sindrom roka-noga (palmarno-plantarna eritrodisesteziya), utrujenost, astenija, anoreksija, kardiotoksičnost, poslabšanje ledvične disfunkcije pri bolnikih z že obstoječo motnjo delovanja ledvic in tromboza/embolizem.

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednicah

Neželeni učinki, ki so po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali nejasno povezani z dajanjem kapecitabina, so navedeni v preglednici 4 za samostojno zdravljenje s kapecitabinom in v preglednici 5 za dajanje kapecitabina v kombinaciji z različnimi kemoterapevtskimi shemami pri več indikacijah. Neželeni učinki so razvrščeni po njihovi pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) in 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 pojavnost iz analize podatkov o varnosti.

Preglednica 4

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

Organski sistem	Zelo pogosti Vse stopnje	Pogosti Vse stopnje	Občasni Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
<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, povečano internacionalno normalizirano razmerje (INR)/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, disgevzija	afazija, motnje spomina, ataksija, sinkopa, motnje ravnotežja, motnje zaznavanja, periferna nevropatija	toksična levkoencefalopatija (zelo redki)
<i>Očesne bolezni</i>	-	povečano solzenje, konjunktivitis, vnetje oči	zmanjšana ostrina vida, diplopija	stenoza solznega voda (redki), bolezni roženice (redki), keratitis (redki), keratitis punctata (redki)
<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	ventrikularna fibrilacija (redki), podaljšanje intervala QT (redki), torsade de pointes (redki), bradikardija (redki), vazospazem (redki)
<i>Žilne bolezni</i>	-	tromboflebitis	globoka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, vročinski oblivi, mrzle okončine	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega</i>	-	dispneja, epistaksa, kašelj, rinoreja	pljučna embolija, pnevmotoraks, hemoptiza, astma,	

<i>prostora</i>			dispneja ob naporu	
<i>Bolezni prebavil</i>	driska, bruhanje, navzea, stomatitis, bolečina v trebuhu	krvavitev iz prebavil, zaprtost, 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 izvidi preiskav delovanja jeter	zlatenica	odpoved jeter (redki), holestatični hepatitis (redki)
<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, fotosenzitivna reakcija, palmarni eritem, oteklost obraza, purpura, kožna reakcija po obsevanju	eritematozni lupus s spremembami na koži (redki), hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (zelo redki) (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	-	bolečina v udih, bolečina v hrbtu, artralgiya	otekanje sklepov, bolečina v kosteh, obrazna bolečina, mišično-skeletna togost, mišična šibkost	
<i>Bolezni sečil</i>	-	-	hidronefroza, urinarna inkontinenca, hematurija, nikturija, zvišan kreatinin v krvi	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	-	-	vaginalna krvavitev	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost, astenija	pireksija, periferni edem, splošno slabo počutje, bolečina v prsnem košu	edem, mrazenje, bolezen, podobna gripi, rigor, povečana telesna temperatura	

Kapecitabin v kombinaciji z drugimi zdravili

Preglednica 5 našteva neželene učinke, povezane z uporabo kapecitabina v kombinaciji z različnimi kemoterapevtskimi shemami pri več indikacijah, ki temeljijo na podatkih o varnosti, zbranih pri več kot 3.000 bolnikih. Neželene učinke so razvrstili v skupine (zelo pogosto ali pogosto) glede na največjo pojavnost, 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 **pogostejše** (spadajo v skupino z večjo pogostnostjo) 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 skupino z večjo pogostnostjo) kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom.

Organski sistem	Zelo pogosti Vse stopnje	Pogosti Vse stopnje	Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	herpes zoster, okužba sečil, oralna kandidoza, okužba zgornjih dihal, rinitis, gripa, +okužba, oralni herpes	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	+nevtropenija, +levkopenija, +anemija, +vročina z nevtropenijo, trombocitopenija	depresija kostnega mozga, +febrilna nevtropenija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	preobčutljivost	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšan apetit	hipokaliemija, hiponatriemija, hipomagneziemija, hipokalcemija, hiperglikemija	
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	motnje spanja, tesnoba	
<i>Bolezni živčevja</i>	parestezija, disestezija, periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, disgevizija, glavobol	nevtrotoksičnost, tremor, nevralgija, preobčutljivostna reakcija, 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 končinah, hipertenzija, +embolizem in tromboza	rdečice, hipotenzija, hipertenzivna kriza, vročinski oblivi, flebitis	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega</i>	boleče žrelo, disestezija v žrelu	kolcanje, bolečina v žrelu/grlu, hripavost	

<i>prostora</i>			
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprto, dispepsija	krvavitev iz zgornjih prebavil, razjede v ustih, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečina v ustih, disfagija, rektalna krvavitev, bolečina v spodnjem delu trebuha, oralna disestezijska, oralna parestezijska, oralna hipestezijska, občutek nelagodja 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, artralgijska, bolečina v okončinah	bolečina v čeljusti, mišični spazmi, trizmus, mišična šibkost	
<i>Bolezni sečil</i>	-	hematurija, proteinurija, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, disurija	akutna ledvična odpoved, ki nastopi zaradi dehidracije (redki)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pireksija, šibkost, ⁺ letargija, temperaturna intoleranca	vnetje sluznic, bolečina v okončinah, bolečina, mraženje, bolečina v prsnem košu, bolezen, podobna gripi, ⁺ vročina, z infuzijo povezana reakcija, reakcija na mestu injiciranja, bolečina na mestu infundiranja, bolečina na mestu injiciranja	
<i>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	-	kontuzija	

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom roka-noga (glejte poglavje 4.4)

Če so bolniki prejemali kapecitabin v odmerku 1.250 mg/m², dvakrat na dan od 1. do 14. dneva, vsake 3 tedne, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka-noga v preskušanjih, pri katerih so bolniki prejemali le kapecitabin (študije adjuvantnega zdravljenja pri raku kolona, zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka in raka dojk), 53- do 60-%, pogostnost v skupini z metastatskim rakom dojk, ki je prejemala kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, pa je bila 63-%. Če so bolniki kapecitabin prejemali v odmerku 1.000 mg/m², dvakrat na dan, 1. do 14. dan, vsake 3 tedne, v kombinaciji z drugimi zdravili, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka-noga 22- do 30-%.

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (raku kolona, kolorektalnem raku, raku želodca in raku dojk) 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-% IZ; 201, 288]. Z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga so bile statistično značilno povezane naslednje sopsremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (gram), manjši kumulativni odmerek kapecitabina (0,1*kg), večji odmerek v prvih šestih tednih, daljše zdravljenje (tedni), večja starost (v korakih po 10 let), ženski spol, dobro stanje zmogljivosti po ECOG ob vključitvi (0 v primerjavi z ≥ 1).

Driska (glejte poglavje 4.4)

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

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

Kardiotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

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

Encefalopatija:

Poleg neželenih učinkov, opisanih v preglednicah 4 in 5, in na podlagi zgoraj omenjene skupne analize iz kliničnih podatkov o varnosti iz sedmih kliničnih preskušanj, je bila tudi encefalopatija povezana z samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom, in sicer s pojavnostjo, manjšo od 0,1 %.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Analiza podatkov o varnosti pri bolnikih, starih 60 let ali več, ki so bili zdravljeni le s kapecitabinom, in tistih, ki so prejemali 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 zaradi neželenih učinkov v večjem številu zgodaj prekinili zdravljenje v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 60 let.

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

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.

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

Analiza podatkov o varnosti pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so se zdravili samo kapecitabinom (kolorektalni rak) je pokazala, da je pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 pri teh bolnikih večja v primerjavi z bolniki 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 potrebno pogostejše zmanjšati odmerek (44 %) v primerjavi z bolniki brez ledvične okvare (33 %) in bolniki z blago ledvično okvaro (32 %). Poleg tega so ti v večjem številu zgodaj prekinili zdravljenje (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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci celične presnove (antimetaboliti), oznaka ATC: L01BC06

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

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

Rak kolona in kolorektalni rak

Samostojno adjuvantno zdravljenje s kapecitabinom pri raku kolona

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

Kombinirano adjuvantno zdravljenje pri raku kolona

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom (shema XELOX) za adjuvantno zdravljenje raka kolona (študija NO16968). V tem preskušanju so 944 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m², dvakrat na dan, 2 tedna, sledil je enotedenski premor; 3-tedenske cikle so ponavljali 24 tednov) v kombinaciji z oksaliplatinom (130 mg/m² v 2-urni intravenski 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 značilno superiorna v primerjavi s 5-FU/LV (razmerje ogroženosti 0,80; 95-% IZ; 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-% IZ; 0,67–0,92; p = 0,0024). Shema XELOX je pokazala trend k večjemu celokupnemu preživetju z razmerjem ogroženosti 0,87 (95-% IZ; 0,72–1,05; p = 0,1486), kar pomeni 13 % zmanjšanje tveganja za smrt. Delež celokupnega petletnega preživetja je bil 78 % za shemo XELOX v primerjavi s 74 % za 5-FU/LV. Podatki o učinkovitosti temeljijo na mediani časa opazovanja 59 mesecev za celokupno preživetje ter 57 mesecev za preživetje brez bolezni. Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT), v skupini s shemo kombiniranega zdravljenja XELOX višji (21 %) v primerjavi s skupino z monoterapijo s 5-FU/LV (9 %).

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom pri metastatskem kolorektalnem raku

Podatki dveh enako zasnovanih multicentričnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze III (SO14695, SO14796) podpirajo uporabo zdravila Xalvobin v prvi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. V teh preskušanjih so 603 randomizirane bolnike zdravili s kapecitabinom v tritedenskem ciklu jemanja 1.250 mg/m²/dvakrat na dan, 14 dni, čemur je sledil enotedenski premor, 604 randomizirane bolnike pa s 5-FU in levkovorinom (shema Mayo: 20 mg/m² levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m² 5-FU v obliki intravenskega bolusa vsakih 28 dni – na 1. do 5. 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 ni na voljo podatkov o primerjavi samostojnega zdravljenja s kapecitabinom s shemami kombiniranega zdravljenja v okviru prve linije zdravljenja kolorektalnega raka.

Kombinirano zdravljenje v prvi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka

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

Preglednica 6

Sheme zdravljenja v študiji NO16966 (metastatski kolorektalni rak).

	Zdravljenje	Začetni odmerki	Shema zdravljenja
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 h	oksaliplatin 1. dan, vsake 2 tedna
	levkovorin	200 mg/m ² i.v. 2 h	levkovorin 1. in 2. dan, vsake 2 tedna
	5-fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, sledi 600 mg/m ² 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	130 mg/m ² i.v. 2 h	oksaliplatin 1. dan, vsake 3 tedne
	kapecitabin	1.000 mg/m ² peroralno, dvakrat na dan	kapecitabin peroralno dvakrat na dan, 2 tedna (sledí 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 7). Glede na rezultate za celokupno preživetje, je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte preglednico 7). Primerjava zdravljenja po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom in zdravljenja po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom je bila vnaprej določena eksploratorna analiza. V tej primerjavi podskupin je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v skupini, ki se je zdravila po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom, podobno kot v skupini, ki se je zdravila po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom (razmerje ogroženosti 1,01; 97,5-% IZ; 0,84–1,22). Mediana spremljanja v času primarne analize v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bila 1,5 leta; podatki iz analize po dodatnem enoletnem spremljanju so prav tako vključeni v preglednico 7. Analiza preživetja brez napredovanja bolezni ob zdravljenju (»on treatment progression-free survival«) ni potrdila rezultata celotne analize preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja: razmerje ogroženosti za zdravljenje po shemi XELOX v primerjavi s FOLFOX-4 je bilo 1,24 (97,5-% IZ; 1,07–1,44). Čeprav je analiza občutljivosti pokazala, da na preživetje brez napredovanja bolezni ob zdravljenju vplivajo razlike med odmerjanji v shemah zdravljenja in čas ocene tumorja, popolne razlage tega rezultata niso našli.

Preglednica 7

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

OSNOVNA ANALIZA	
XELOX/XELOX + P/XELOX + BEVACIZUMAB (EPP*: n = 967; ITT**: n = 1.017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4 + P/FOLFOX-4 + BEVACIZUMAB (EPP*: n = 937; ITT**: n = 1.017)

			Razmerje ogroženosti (97,5-% IZ)
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parameter: Celokupno preživetje			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DODATNO ENOLETNO SPREMLJANJE			
			Razmerje ogroženosti (97,5-% IZ)
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		
Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parameter: Celokupno preživetje			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

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

Shema XELIRI so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom primerjali s 5-FU + irinotekanom (FOLFIRI) v treh randomiziranih študijah. Shema XELIRI je vključevala zdravljenje s kapecitabinom 1.000 mg/m² dvakrat na dan od 1. do 14. dne v tritedenskih ciklih v kombinaciji z irinotekanom 250 mg/m² 1. dan. V največji študiji (BICC-C) so bolnike randomizirali, da so kot odprto zdravljenje prejeli FOLFIRI (n = 144), 5-FU v bolusu (mIFL) (n = 145) ali XELIRI (n = 141). Dodatno so jih randomizirali v dvojno slepo zdravljenje s celekoksibom ali placebom. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 7,6 meseca za FOLFIRI, 5,9 meseca za mIFL (p = 0,004) za primerjavo s FOLFIRI in 5,8 meseca za XELIRI (p = 0,015). Mediana celokupnega preživetja je bila 23,1 meseca za FOLFIRI, 17,6 meseca za mIFL (p = 0,09) in 18,9 meseca za XELIRI (p = 0,27). Bolniki, zdravljeni s XELIRI, so imeli več gastrointestinalnih toksičnosti v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s FOLFIRI (driska 48 % za XELIRI in 14 % za FOLFIRI).

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

z 19,9 meseca). Dodatno so pri bolnikih, ki so prejeli shemo XELIRI, pogosteje poročali o driski (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

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

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

Podatki iz randomizirane klinične študije (Souglakos s sodelavci, 2012), ki je primerjala FOLFIRI + bevacizumab s XELIRI + bevacizumab, niso pokazali signifikantne razlike med zdravljenjema v preživetju brez napredovanja bolezni ali celokupnem preživetju. Bolnike so randomizirali, da so prejeli FOLFIRI in bevacizumab (skupina A, $n = 167$) ali XELIRI in bevacizumab (skupina B, $n = 166$). Pri skupini B so v shemi XELIRI uporabili kapecitabin 1000 mg/m^2 dvakrat na dan 14 dni in irinotekan 250 mg/m^2 1. dan. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila za FOLFIRI-bevacizumab 10,0 in za XELIRI-bevacizumab 8,9 meseca; $p = 0,64$, celokupno preživetje za FOLFIRI-bevacizumab je bilo 25,7 in za XELIRI-bevacizumab 27,5 meseca; $p = 0,55$, odgovor je bil 45,5 % za FOLFIRI-bevacizumab in 39,8 % za XELIRI-bevacizumab; $p = 0,32$. Pri bolnikih, zdravljenih s XELIRI + bevacizumabom, so poročali o signifikantno večji incidenci driske, febrilne nevtropenije in kožnih reakcij roka-noga kot pri bolnikih, zdravljenih s FOLFIRI + bevacizumabom. Signifikantno več je bilo tudi odlogov zdravljenja, zmanjšanje odmerka in prekinitev zdravljenja.

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

Preglednica 8

Ključni rezultati učinkovitosti za študijo AIO KRK

	Shema XELOX + bevacizumab (ITT: $n = 127$)	Spremenjena shema XELIRI+ bevacizumab (ITT: $n = 120$)	Razmerje ogroženosti 95% CI P vrednost
Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih			
ITT	76 %	84 %	-
95% CI	69 – 84 %	77 – 90 %	
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni			
ITT	10,4 meseca	12,1 meseca	0,93
95% CI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 $p = 0,30$

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

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

Kombinirano zdravljenje v drugi liniji metastatskega kolorektalnega raka

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

Preglednica 9.

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

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

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

Napredovali rak želodca

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z napredovalim rakom želodca podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (ML17032). V tem preskušanju so 160 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m², dvakrat na dan, 2 tedna, sledil je 7-dnevni premor) in

cisplatinom (80 mg/m², v 2-urni infuziji, vsake 3 tedne). V zdravljenje s 5-FU (800 mg/m² na dan, v kontinuirani infuziji od 1. do 5. dne, vsake 3 tedne) in cisplatinom (80 mg/m², v 2-urni infuziji 1. dan, vsake 3 tedne) pa so skupno randomizirali 156 bolnikov. Kapecitabin je bil v kombinaciji s cisplatinom neinferioren kombinaciji 5-FU in cisplatinu glede na preživetje brez napredovanja bolezni v analizi po protokolu (razmerje ogroženosti 0,81; 95-% IZ; 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-% IZ 0,64–1,13). Mediana trajanja preživetja je bila 10,5 meseca (kapecitabin + cisplatin) v primerjavi z 9,3 meseca (5-FU + cisplatin).

Podatki iz randomizirane, multicentrične študije faze III, ki je primerjala kapecitabin s 5-FU in oksaliplatin s cisplatinom pri bolnikih z napredovalim rakom želodca, podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (REAL-2). V tem preskušanju sta bila 1.002 bolnika randomizirana v eno od naslednjih štirih skupin po 2x2 faktorskem načrtu:

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

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

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

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

Meta-analiza šestih kliničnih preskušanj (študije SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podpira zamenjavo 5-FU s kapecitabinom pri zdravljenju raka prebavil, samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Skupna analiza je zajela 3.097 bolnikov, katerih shema zdravljenja je vključevala kapecitabin, in 3.074 bolnikov, katerih shema zdravljenja je vključevala 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila pri bolnikih, katerih shema zdravljenja je vključevala kapecitabin, 703 dni (95-% IZ; 671; 745); pri bolnikih, katerih shema zdravljenja je vključevala 5-FU, pa 683 dni (95-% IZ; 646; 715). Razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,94 (95-% IZ; 0,89; 1,00, p = 0,0489), kar kaže, da so sheme zdravljenja, ki vključujejo kapecitabin, neinferiorne shemam zdravljenja, ki vključujejo 5-FU.

Rak dojk

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

Podatki kontroliranega, randomiziranega, multicentričnega kliničnega preskušanja faze III podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje lokalne napredovale ali metastatske oblike raka dojk po neuspeli citotoksični antraciklinski kemoterapiji. 255 bolnikov,

randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m², dvakrat na dan, 2 tedna, sledil je enotedenski premor, in docetaksel 75 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije, vsake 3 tedne). 256 bolnikov, randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo le docetaksel (100 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije, vsake 3 tedne). Daljše preživetje je bilo v skupini bolnikov, ki je prejela kombinirano zdravljenje kapecitabina in docetaksela ($p = 0,0126$). Mediana preživetja v skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel, je bila 442 dni, v skupini, ki je jemala le docetaksel, pa 352 dni. Celokupni objektivni odziv celotne vključene populacije je bil po oceni raziskovalca 41,6 % v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, ter 29,7 % v skupini, ki je jemala le docetaksel ($p = 0,0058$). Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, daljši ($p < 0,0001$). Mediana časa do napredovanja bolezni v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, je bila 186 dni, v skupini, ki je jemala le docetaksel, pa 128 dni.

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

Podatki dveh multicentričnih kliničnih preskušanj faze II podpirajo samostojno uporabo zdravila Xalvobin 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 mg/m², dvakrat na dan, 2 tedna, sledi en teden premora). Celotni objektivni odziv po oceni raziskovalca je bil v prvem preskušanju 20-%, v drugem pa 25-%. Mediana časa do napredovanja bolezni je bila v prvem preskušanju 93, v drugem pa 98 dni. Mediana preživetja je bila 384 in 373 dni.

Vse indikacije

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 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-% IZ; 1.007; 1.200) v primerjavi s 691 dnevi (95-% IZ 638; 754) z razmerjem ogroženosti 0,61 (95-% IZ; 0,56; 0,66).

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je opustila obvezo za izvedbo študij s kapecitabinom v vseh podskupinah pediatrične populacije z adenokarcinomom kolona in rektuma, želodčnim adenokarcinomom in rakom dojke (glejte poglavje 4.2 za podatke o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko kapecitabina so ocenjevali v odmerkih od 502 do 3.514 mg/m²/dan. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) in 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR), ki so jih izmerili prvi in štirinajsti dan, so bili podobni. AUC 5-FU je bila štirinajstega dne od 30 do 35 % večja. 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 neznaten vpliv na AUC 5'-DFUR in na AUC presnovka 5-FU. Pri odmerku 1.250 mg/m² ob jemanju po obroku hrane, so bile na 14. dan največje plazemske koncentracije (C_{max} v µg/ml) za kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 in 5,46. Časi do dosega največje plazemske koncentracije (T_{max} v urah) so bili 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 in 3,34. Vrednosti AUC_{0-∞} v µg•h/ml so znašale 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 in 36,3.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Kapecitabin se najprej pretvori z jetrno karboksilesterazo v 5'-DFCR, ta pa se prek citidin deaminaze, ki se nahaja predvsem 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 višje koncentracije v tumorskih tkivih. Pri kolorektalnih tumorjih je generacija 5-FU močno lokalizirana v tumorskih stromalnih celicah. Po peroralnem zaužitju kapecitabina je pri bolnikih s kolorektalnim rakom razmerje koncentracij 5-FU v kolorektalnih tumorjih znašalo v primerjavi s sosednjimi tkivi 3,2 (območje 0,9 do 8,0). Razmerje koncentracij 5-FU v tumorjih v primerjavi s plazmo je bilo 21,4 (območje 3,9 do 59,9, n = 8), razmerje med zdravimi tkivi in plazmo pa 8,9 (območje 3,0 do 25,8, n = 8). Aktivnost timidin fosforilaze je štirikrat večja v primarnih kolorektalnih tumorjih kot v sosednjih zdravih tkivih. Imunohistokemične študije kažejo, da se timidin fosforilaza večinoma nahaja v tumorskih stromalnih celicah.

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

Izločanje

Razpolovne dobe izločanja ($t_{1/2}$ v urah) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL so bile 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 in 3,23. Kapecitabin in njegovi presnovki se izločajo pretežno z urinom. Kar 95,5 % zaužitega odmerka kapecitabina se izloči z urinom, z blatom pa le 2,6 % odmerka. Glavni presnovek, ki se izloča z urinom, je FBAL, katerega delež je 57 % zaužitega odmerka. Približno 3 % zaužitega odmerka 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 analizo so opravili po zdravljenju 505 bolnikov s kolorektalnim rakom, ki so prejeli 1.250 mg/m² kapecitabina, dvakrat na dan. Spol, prisotnost ali odsotnost zasevkov v jetrih, splošno bolnikovo stanje, celokupni bilirubin, serumski albumin, AST in ALT niso statistično značilno vplivali na farmakokinetiko 5'-DFUR, 5-FU in FBAL.

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

Bolniki z ledvično okvaro: glede na farmakokinetično študijo pri bolnikih, ki imajo blago do hudo ledvično okvaro, ni dokazov za vpliv kreatininskega očistka na farmakokinetiko zdravila in 5-FU. Kreatininski očistek je vplival na sistemsko izpostavljenost 5'-DFUR (35-% povečanje AUC, kreatininski očistek zmanjšan za 50 %) in FBAL (114-% povečanje AUC in padec kreatinskega očistka za 50 %). FBAL je presnovek brez antiproliferativnega učinka.

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

povečanje v letih daje 15-% povečanje AUC za FBAL). Razlog za povečanje je verjetno sprememba ledvičnega delovanja.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je dnevno jemanje kapecitabina pri opicah *cynomolgus* in miših povzročilo toksične učinke na gastrointestinalni, limfni in krvni sistem, ki so sicer tipični za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Opazili so tudi toksični učinek kapecitabina na kožo, znan kot degenerativne/regresivne spremembe. Kapecitabin ni toksično učinkoval na jetra in centralni živčni sistem. Toksično delovanje na srce in ožilje (podaljšanje intervalov PR in QT) so opazili pri opicah *cynomolgus* po intravenskem dajanju (100 mg/kg), po večkratnem peroralnem dajanju (1.379 mg/m²/dan) pa ne.

Dveletna študija pri miših ni pokazala kancerogenega delovanja kapecitabina.

Med standardnimi študijami fertilnosti 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.

V študijah o embriotoksičnosti in teratogenosti pri miših so opazili od odmerka odvisno povečanje odmrtja ploda in teratogenost. Pri večjih 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:

premrežen natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
hipromeloza 5cP
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza 5cP
titanov dioksid
smukec
makrogol 400
rdeči železov oksid
rumeni železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta ovojnine: aluminij-PVC/PVDC in aluminij-PVC-PE-PVDC perforirani pretisni omoti.

Vsebina: 60 filmsko obloženih tablet (6 perforiranih pretisnih omotov po 10 tablet).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Alvogen IPCo S.àr.l.
5, Rue Heienhaff
L-1736 Senningerberg
Luksemburg

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

H/13/01670/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 1. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 5. 2017