

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

VOPECIDEX 150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7,640 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

VOPECIDEX 150 mg filmsko obložene tablete

Podolgovate (približno 11,4 mm dolge in 5,3 mm široke), obojestransko izbočene, filmsko obložene tablete svetle breskove barve, z oznako "150" na eni in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo VOPECIDEX je indicirano za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo VOPECIDEX je v kombinaciji s shemo na osnovi platine indicirano za zdravljenje prvega reda pri napredovalnem raku želodca (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo VOPECIDEX je v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) indicirano za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje je moralo vključevati antracikline. Zdravilo VOPECIDEX je indicirano tudi kot samostojno zdravilo za zdravljenje bolnic z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s taksani in antraciklini neuspešno ali pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo VOPECIDEX lahko predpiše le zdravnik z ustreznim znanjem in izkušnjami pri uporabi zdravil z delovanjem na novotvorbe. Pri vseh bolnikih priporočamo skrben nadzor med prvim ciklom zdravljenja.

Če bolezen napreduje ali bolnik ne prenaša neželenih učinkov, je treba zdravljenje prekiniti. Izračunani običajni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino so za začetni odmerek zdravila VOPECIDEX 1.250 mg/m² prikazani v tabeli 1, za začetni odmerek zdravila VOPECIDEX 1.000 mg/m² pa v tabeli 2.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1):

Samostojno zdravljenje

Rak debelega črevesa, rak debelega črevesa in danke ter rak dojke

Priporočeni začetni odmerek zdravila VOPECIDEX za samostojno adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa, metastatskega raka debelega črevesa in danke ali lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke je 1.250 mg/m² dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), kar ustreza skupnemu dnevnemu odmerku 2.500 mg/m². Zdravljenje traja 14 dni, nato pa sledi 7-dnevni premor. Pri bolnikih z rakom debelega črevesa stadija III je priporočljivo, da adjuvantno zdravljenje v celoti traja 6 mesecev.

Kombinirano zdravljenje

Rak debelega črevesa, rak debelega črevesa in danke ter rak želodca

Pri kombiniranem zdravljenju je treba priporočeni začetni odmerek zdravila VOPECIDEX zmanjšati na 800 do 1.000 mg/m², če ga bolnik jemlje dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, ali na 625 mg/m² dvakrat na dan, če ga bolnik jemlje neprekinjeno (glejte poglavje 5.1). Vključitev bioloških zdravil v kombinacijo ne vpliva na začetni odmerek zdravila VOPECIDEX. Bolniki, ki bodo zdravilo VOPECIDEX prejeli v kombinaciji s cisplatinom, morajo pred začetkom uporabe cisplatina prejeti ustrezno premedikacijo za ohranitev zadostne hidracije in preprečitev bruhanja, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za cisplatin. Pri bolnikih, ki bodo zdravilo VOPECIDEX prejeli v kombinaciji z oksaliplatinom, je priporočljiva premedikacija z antiemetiki, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za oksaliplatin. Pri bolnikih z rakom debelega črevesa stadija III je priporočljivo, da adjuvantno zdravljenje traja 6 mesecev.

Rak dojke

Priporočeni začetni odmerek zdravila VOPECIDEX v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje metastatskega raka dojke je 1.250 mg/m² dvakrat na dan. Zdravljenje traja 14 dni, nato pa sledi 7-dnevni premor. Odmerek docetaksela je 75 mg/m² v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Bolnice, ki bodo zdravilo VOPECIDEX prejemale v kombinaciji z docetakselom, morajo pred aplikacijo docetaksela prejeti premedikacijo s peroralnim kortikosteroidom, kot je deksametazon, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za docetaksel.

Določitev odmerka zdravila VOPECIDEX

Tabela 1 Običajni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek zdravila VOPECIDEX 1.250 mg/m²

	Odmerek 1.250 mg/m ² (dvakrat na dan)				
	Celotni odmerek 1.250 mg/m ²	Število 150-mg tablet in/ali 500-mg tablet za enkratni odmerek (bolnik enkratni odmerek zdravila vzame 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

Tabela 2 Običajni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek zdravila VOPECIDEX 1.000 mg/m²

	Odmerek 1.000 mg/m ² (dvakrat na dan)				
	Celotni odmerek 1.000 mg/m ²	Število 150-mg tablet in/ali 500-mg tablet za enkratni odmerek (bolnik enkratni odmerek zdravila vzame 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 odmerka med zdravljenjem:

Splošno

Toksične učinke zdravila VOPECIDEX se lahko ublaži s simptomatskim zdravljenjem in/ali spremembo odmerka (prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka). Zmanjšanega odmerka se kasneje ne sme več zvečati. Ob pojavu toksičnih učinkov, za katere lečeči zdravnik meni, da ne bodo postali resni ali nevarni za življenje bolnika, kot so npr. alopecija, motnje okušanja ali spremembe na nohtih, se zdravljenje lahko nadaljuje z enakim odmerkom brez zmanjšanja odmerka ali prekinitve zdravljenja. Bolnikom je treba pojasniti, da morajo v primeru pojava zmernih ali hudih toksičnih učinkov zdravljenje z zdravilom VOPECIDEX nemudoma prekiniti. Odmerkov zdravila VOPECIDEX, ki se jih izpusti zaradi pojava toksičnih učinkov, se ne sme nadomeščati. V nadaljevanju navajamo priporočila za prilagoditev odmerka v primeru pojava toksičnih učinkov.

Tabela 3 Shema za zmanjšanje odmerka zdravila VOPECIDEX (3-tedenski cikli ali neprekinjeno zdravljenje)

Stopnja toksičnosti*	Prilagoditev odmerka med ciklom zdravljenja	Prilagoditev odmerka za naslednji cikel/odmerek (% začetnega odmerka)
• Stopnja 1	Vzdrževanje odmerka.	Vzdrževanje odmerka.
• Stopnja 2		
- 1. pojav	Prekinitev zdravljenja, dokler ni dosežena stopnja 0 - 1.	100 %
- 2. pojav		75 %
- 3. pojav		50 %
- 4. pojav	Dokončna prekinitev zdravljenja.	Navedba smiselno ni potrebna.
• Stopnja 3		
- 1. pojav	Prekinitev zdravljenja, dokler ni dosežena stopnja 0 - 1.	75 %
- 2. pojav		50 %
- 3. pojav	Dokončna prekinitev zdravljenja.	Navedba smiselno ni potrebna.
• Stopnja 4		
- 1. pojav	Dokončna prekinitev zdravljenja <i>ali</i> prekinitev zdravljenja, dokler ni dosežena stopnja 0 - 1, če zdravnik meni, da je nadaljevanje zdravljenja najboljša izbira za bolnika.	50 %
- 2. pojav	Dokončna prekinitev zdravljenja.	Navedba smiselno ni potrebna.

*Glede na poenotena merila toksičnosti skupine za klinična preskušanja pri kanadskem Nacionalnem onkološkem inštitutu (NCIC CTG – “*National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group*”) (različica 1) ali glede na terminološko poenotene kriterije neželenih učinkov (CTCAE – “*Common Terminology Criteria for Adverse Events*”) programa za vrednotenje zdravljenja raka pri ameriškem Nacionalnem onkološkem inštitutu, različica 3.0. Za sindrom roka-noga in hiperbilirubinemijo glejte poglavje 4.4.

Hematološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja število nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$, se zdravljenja z zdravilom VOPECIDEX ne sme uvesti. Če se pri nenačrtovani laboratorijski preiskavi med ciklom zdravljenja izkaže, da se je število nevtrofilcev znižalo pod $1,0 \times 10^9/l$ ali število trombocitov pod $75 \times 10^9/l$, je treba zdravljenje z zdravilom VOPECIDEX prekiniti.

Prilagajanje odmerka zaradi pojava toksičnih učinkov, če se zdravilo VOPECIDEX uporablja v 3-tedenskih ciklih v kombinaciji z drugimi zdravili

Če se zdravilo VOPECIDEX uporablja v 3-tedenskih ciklih v kombinaciji z drugimi zdravili, je v primeru pojava toksičnih učinkov treba odmerek zdravila VOPECIDEX prilagoditi v skladu s tabelo 3, odmerke drugih zdravil pa v skladu z ustreznim povzetkom glavnih značilnosti dotičnega zdravila.

Če je na začetku posameznega cikla zdravljenje z zdravilom VOPECIDEX ali drugim zdravilom potrebno odložiti, je treba odložiti zdravljenje z vsemi zdravili, dokler se ne vzpostavijo pogoji za ponovno zdravljenje z vsemi zdravili.

Če se med ciklom zdravljenja pojavijo toksični učinki, za katere lečeči zdravnik meni, da niso povezani z uporabo zdravila VOPECIDEX, je treba zdravljenje z zdravilom VOPECIDEX nadaljevati, odmerek drugega zdravila pa prilagoditi v skladu z ustreznim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

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

To priporočilo velja za vse indikacije in vse posebne skupine bolnikov.

Prilagajanje odmerka zaradi pojava toksičnih učinkov, če se zdravilo VOPECIDEX uporablja neprekinjeno v kombinaciji z drugimi zdravili

Če se zdravilo VOPECIDEX uporablja neprekinjeno v kombinaciji z drugimi zdravili, je v primeru pojava toksičnih učinkov treba odmerek zdravila VOPECIDEX prilagoditi v skladu s tabelo 3, odmerke drugih zdravil pa v skladu z ustreznim povzetkom glavnih značilnosti dotičnega zdravila.

Prilagajanje odmerka pri posebnih skupinah bolnikov:

Okvara jeter

O uporabi zdravila pri bolnikih z okvaro jeter ni na voljo dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti, da bi lahko podali priporočila za prilagoditev odmerka. O okvari jeter zaradi ciroze ali hepatitisa ni podatkov.

Okvara ledvic

Zdravilo VOPECIDEX je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek pred začetkom zdravljenja manjši od 30 ml/min [Cockcroft in Gault]). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek od 30 do 50 ml/min pred začetkom zdravljenja) so neželeni učinki stopnje 3 ali 4 pogostejši kot pri celotni populaciji bolnikov. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic pred začetkom zdravljenja je začetni odmerek 1.250 mg/m² priporočljivo zmanjšati na 75 %, začetnega odmerka 1.000 mg/m² ni treba zmanjšati. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek od 51 do 80 ml/min pred začetkom zdravljenja) začetnega odmerka ni treba prilagajati. Bolnike je treba skrbno nadzirati. Če se med zdravljenjem pri bolniku pojavijo neželeni učinki stopnje 2, 3 ali 4, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti, nadaljnje odmerke pa prilagoditi v skladu s tabelo 3. Če se izračunani kreatininski očistek med zdravljenjem zmanjša pod 30 ml/min, je treba zdravljenje z zdravilom VOPECIDEX prekiniti. Priporočila za prilagoditev odmerka pri okvari ledvic veljajo tako za samostojno kot za kombinirano zdravljenje (glejte tudi poglavje "Starostniki" v nadaljevanju).

Starostniki

Začetnega odmerka pri samostojnem zdravljenju z zdravilom VOPECIDEX pri starostnikih ni treba prilagajati, vendar pa so bili neželeni učinki zdravila stopnje 3 ali 4 pri bolnikih, starih 60 let ali starejših, pogostejši kot pri mlajših bolnikih.

Pri uporabi zdravila VOPECIDEX v kombinaciji z drugimi zdravili, pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, so bili neželeni učinki stopnje 3 ali 4, vključno s takšnimi, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, pogostejši kot pri mlajših bolnikih. Bolnike, stare 60 let ali starejše, je priporočljivo skrbno nadzirati.

- *Kombinirano zdravljenje z docetakselom:* Pri bolnikih, starih 60 let ali starejših, so poročali o večji pogostnosti z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 ter z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 5.1). Pri bolnikih, starih 60 let ali starejših, je začetni odmerek zdravila VOPECIDEX priporočljivo zmanjšati na 75 % (950 mg/m² dvakrat na dan). Če se pri bolnikih, starih 60 let ali starejših, med zdravljenjem z zmanjšanim odmerkom zdravila VOPECIDEX v kombinaciji z docetakselom toksični učinki ne pojavijo, se odmerek zdravila VOPECIDEX lahko previdno poveča na 1.250 mg/m² dvakrat na dan.
- *Kombinirano zdravljenje z irinotekanom:* Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, je začetni odmerek zdravila VOPECIDEX priporočljivo zmanjšati na 800 mg/m² dvakrat na dan.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila VOPECIDEX pri pediatrični populaciji za indikacije rak debelega črevesa, rak debelega črevesa in danke, rak želodca in rak dojke ni smiselna.

Način uporabe

Bolnik mora filmsko obložene tablete zdravila VOPECIDEX pogoltniti skupaj z vodo najkasneje v 30 minutah po obroku.

4.3 Kontraindikacije

- Hude in nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti.
- Preobčutljivost na kapecitabin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na fluorouracil.
- Znano pomanjkanje dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje.
- Huda levkopenija, nevtropenija ali trombocitopenija.
- Huda okvara jeter.
- Huda okvara ledvic (kreatininski očistek, manjši od 30 ml/min).
- Zdravljenje s sorivudinom ali kemično podobnimi analogi, kot je brivudin (glejte poglavje 4.5).
- V primeru kontraindikacije za uporabo katerega koli od zdravil, ki se jih uporablja pri kombiniranem zdravljenju, se tega zdravila ne sme uporabljati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksični učinki, ki lahko omejijo velikost odmerka, so driska, bolečina v trebuhu, slabost, vnetje ustne sluznice in sindrom roka-noga (kožna reakcija na dlaneh in podplatih, palmo-plantarna eritrodisestezija). Večina neželenih učinkov je reverzibilnih in zaradi njih zdravljenja običajno ni treba trajno prekiniti, vendar pa bo v primeru pojava neželenih učinkov morda treba zdravljenje začasno prekiniti ali odmerek zdravila zmanjšati.

Driska. Bolnike, pri katerih se pojavi huda driska, je treba skrbno nadzirati in jim v primeru dehidracije nadomeščati tekočino in elektrolite. Uvede se lahko standardno zdravljenje driske (npr. loperamid). Driska stopnje 2 po NCIC CTG je opredeljena kot pogostejše odvajanje blata (od 4- do 6-krat na dan) ali pogostejše odvajanje blata ponoči. Driska stopnje 3 pomeni od 7 do 9 odvajanj blata na dan ali inkontinenco in malabsorpcijo. Driska stopnje 4 pomeni 10 ali več odvajanj blata na dan ali močno krvavo drisko ali potrebo po parenteralnem podpornem zdravljenju. Odmerek je treba ustrezno zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

Dehidracija. Dehidracijo je treba preprečiti ali odpraviti takoj, ko se pojavi. Bolniki, ki imajo anoreksijo, astenijo, jim je slabo, bruhamo ali imajo drisko, lahko hitro dehidrirajo. Če se pojavi dehidracija stopnje 2 ali več, je treba zdravljenje s kapecitabinom takoj prekiniti in bolnika hidrirati. Dokler bolnik ni rehidriran, vzrok za dehidracijo pa pod nadzorom ali odstranjen, se zdravljenja ne sme ponovno uvesti. Odmerek je treba prilagoditi v skladu z neželenim učinkom, ki je povzročil dehidracijo (glejte poglavje 4.2).

Sindrom roka-noga (znan tudi kot kožna reakcija na dlaneh in podplatih, palmo-plantarna eritrodisestezija ali s kemoterapijo povzročena rdečina okončin). Sindrom roka-noga stopnje 1 je opredeljen kot odrevenelost, disestezija/parestezija, mravljinčenje, neboleče otekanje ali rdečina rok in/ali nog in/ali kot neugodje, ki ne vpliva na običajne aktivnosti bolnika.

Za sindrom roka-noga stopnje 2 so značilni boleča rdečina in otekanje rok in/ali nog in/ali neugodje, ki vpliva na vsakodnevne aktivnosti bolnika.

Za sindrom roka-noga stopnje 3 je značilno vlažno luščenje kože, nastajanje razjed in mehurjev, huda bolečina v rokah in/ali nogah in/ali hudo neugodje, ki bolniku onemogoča opravljanje dela ali vsakodnevnih aktivnosti. V primeru pojava sindroma roka-noga stopnje 2 ali 3 je treba zdravljenje s kapecitabinom prekiniti, dokler simptomi ne prenehajo oziroma se ublažijo na stopnjo 1. Po pojavu sindroma roka-noga stopnje 3 je treba nadaljnje odmerke kapecitabina zmanjšati. Če se kapecitabin uporablja v kombinaciji s cisplatinom, uporaba vitamina B6 (piridoksin) za simptomatsko ali sekundarno profilaktično zdravljenje sindroma roka-noga ni priporočljiva, saj objavljena poročila kažejo, da lahko piridoksin zmanjša učinkovitost cisplatina.

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 Q-T). Ti neželeni učinki so lahko pogostejši pri bolnikih, ki so že imeli koronarno srčno bolezen. Pri bolnikih, ki so se zdravili s kapecitabinom, so poročali o srčnih aritmijah (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsade de pointes*

in bradikardijo), angini pectoris, miokardnem infarktu, srčnem popuščanju in kardiomiopatiji. Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi pomembno srčno bolezen, aritmije ali angino pectoris, je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Hipokalcemija ali hiperkalcemija. Med zdravljenjem s kapecitabinom so poročali o pojavu hipokalcemije ali hiperkalcemije. Pri bolnikih, ki imajo hipokalcemijo ali hiperkalcemijo pred začetkom zdravljenja, je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

Bolezni osrednjega ali perifernega živčevja. Pri bolnikih, ki imajo bolezen osrednjega ali perifernega živčevja, npr. zasevke 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, saj se ta stanja med zdravljenjem s kapecitabinom lahko poslabšajo.

Antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi derivati. V študiji medsebojnega delovanja z drugimi zdravili so pri uporabi enkratnega odmerka varfarina ugotovili pomembno povečanje povprečne vrednosti AUC S-varfarina (+ 57 %). Rezultati kažejo na interakcijo, ki je verjetno posledica zaviranja izoencimskega sistema citokroma P450 2C9 s kapecitabinom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kapecitabinom in s peroralnim kumarinskim antikoagulansom, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (internacionalno normalizirano razmerje [INR] ali protrombinski čas) ter odmere antikoagulansa ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter. Podatkov o varnosti in učinkovitosti kapecitabina pri bolnikih z okvaro jeter ni. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter je, ne glede na to, ali imajo zasevke v jetrih ali ne, treba zdravljenje s kapecitabinom skrbno nadzirati. Zdravljenje s kapecitabinom je treba prekiniti, če se med zdravljenjem vrednost bilirubina zviša nad 3,0-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti ali če se aktivnost jetrnih aminotransferaz (ALT, AST) zviša nad 2,5-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Samostojno zdravljenje s kapecitabinom se lahko nadaljuje, ko se vrednost bilirubina zniža pod 3,0-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti oziroma aktivnost jetrnih aminotransferaz pod 2,5-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti.

Okvara ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek od 30 do 50 ml/min) so neželeni učinki stopnje 3 ali 4 pogostejši kot pri celotni populaciji bolnikov (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Zdravilo kot pomožno snov vsebuje brezvodno laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pomanjkanje dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD). V redkih primerih so nepričakovane in hude neželene učinke (npr. stomatitis, driska, nevtropenija in nevrotoksičnost), povezane z uporabo 5-FU, pripisali pomanjkanju aktivnosti DPD. Povezave med zmanjšano aktivnostjo DPD in pogostejšim pojavom hujših, celo smrtnih neželenih učinkov 5-FU tako ni mogoče izključiti.

Bolniki z znanim pomanjkanjem DPD se ne smejo zdraviti s kapecitabinom (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z neprepoznanim pomanjkanjem DPD se med zdravljenjem s kapecitabinom lahko pojavijo smrtno nevarni neželeni učinki, ki se kažejo kot akutno preveliko odmerjanje (glejte poglavje 4.9). V primeru pojava toksičnih učinkov stopnje 2 do 4 je treba zdravljenje nemudoma prekiniti, dokler neželeni učinki ne izzvenijo. O trajni prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti na osnovi kliničnega ovrednotenja pojava, trajanja in resnosti opaženih neželenih učinkov.

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 za izoencim 2C9 citokroma P450: Formalne študije medsebojnega delovanja med kapecitabinom in drugimi zdravili, ki so substrat za CYP2C9, so izvedli le z varfarinom. Pri sočasni

uporabi kapecitabina in zdravil, ki so substrati za 2C9 (npr. fenitoin), je potrebna previdnost. Glejte tudi interakcije s kumarinskimi derivati v nadaljevanju in poglavje 4.4.

Kumarinski antikoagulansi: Pri bolnikih, ki so kapecitabin jemali sočasno s kumarinskimi antikoagulansi, kot sta varfarin in fenpropakumon, so poročali o spremembah parametrov koagulacije in/ali pojavu krvavitev. Ti učinki so se pojavili od nekaj dni pa do nekaj mesecev po uvedbi zdravljenja s kapecitabinom, v nekaterih primerih celo v enem mesecu po prekinitvi zdravljenja s kapecitabinom.

V klinični študiji farmakokinetičnih interakcij se je po enkratnem 20-mg odmerku varfarina in zdravljenju s kapecitabinom vrednost AUC S-varfarina povečala za 57 %, vrednost INR pa za 91 %. Ker vpliva na presnovo R-varfarina niso ugotovili, ti rezultati kažejo, da kapecitabin zavira izoencim 2C9, ne vpliva pa na izoencima 1A2 in 3A4. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kapecitabinom in s peroralnimi kumarinskimi antikoagulansi, je treba redno nadzirati antikoagulantni odziv (INR ali protrombinski čas) ter odmere antikoagulansa ustrezno prilagoditi.

Fenitoin: Pri sočasnem zdravljenju s kapecitabinom in fenitoinom so v posameznih primerih poročali o povečanju koncentracij fenitoina v plazmi, ki so povzročile simptome zastrupitve s fenitoinom. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s fenitoinom in kapecitabinom, je treba redno nadzirati morebitno povečanje koncentracij fenitoina v plazmi.

Folinska kislina: Študija kombinirane uporabe kapecitabina in folinske kisline je pokazala, da folinska kislina nima pomembnejšega vpliva na farmakokinetične lastnosti kapecitabina in njegovih presnovkov, pač pa vpliva na njegove farmakodinamične lastnosti. Zaradi folinske kisline se lahko poveča toksičnost kapecitabina: pri intermitentni uporabi kapecitabina samega je največji še prenosljivi odmerek kapecitabina znašal 3.000 mg/m² na dan, pri sočasni uporabi skupaj s folinsko kislino (30 mg peroralno dvakrat na dan) pa 2.000 mg/m².

Sorivudin in analogi: Poročali so o klinično pomembnem medsebojnem delovanju med sorivudinom in 5-FU, ki je posledica sorivudinovega zaviranja dihidropirimidin-dehidrogenaze. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno nevarno. Kapecitabina se ne sme uporabljati sočasno s sorivudinom ali kemično njemu podobnimi analogi, kot je brivudin (glejte poglavje 4.3). Med zaključkom zdravljenja s sorivudinom ali kemično njemu podobnimi analogi, kot je brivudin, in začetkom zdravljenja s kapecitabinom morajo miniti vsaj 4 tedni.

Antacidi: Raziskovali so vpliv antacidov z aluminijevim hidroksidom in magnezijevim hidroksidom na farmakokinetiko kapecitabina. V plazmi so opazili majhno povečanje koncentracij kapecitabina in enega presnovka (5'-DFCR), vpliva na preostale tri glavne presnovke (5'-DFUR, 5-FU in FBAL) pa niso zaznali.

Alopurinol: Med alopurinolom in 5-FU so poročali o medsebojnem delovanju. Učinkovitost 5-FU se lahko zmanjša. Sočasni uporabi alopurinola in kapecitabina se je treba izogibati.

Interferon alfa: Pri sočasni uporabi kapecitabina in interferona alfa-2a (3 milijoni i.e./m² na dan) je bil največji še prenosljivi odmerek kapecitabina 2.000 mg/m² na dan, pri uporabi kapecitabina samega pa 3.000 mg/m² na dan.

Radioterapija: Pri intermitentni uporabi kapecitabina samega je največji še prenosljivi odmerek kapecitabina znašal 3.000 mg/m² na dan, pri sočasni uporabi med 6-tedensko radioterapijo pri zdravljenju raka danke pa je največji še prenosljivi odmerek kapecitabina bodisi pri neprekinjeni uporabi bodisi pri uporabi od ponedeljka do petka znašal 2.000 mg/m² na dan.

Oksaliplatin: Klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti kapecitabinu ali njegovim presnovkom, prosti platinini ali celokupni platinini, pri uporabi kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom, ni bilo.

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

Interakcije s hrano

V vseh kliničnih preskušanjih so bolniki kapecitabin vzeli najkasneje v 30 minutah po obroku. Trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravljenja temeljijo na uporabi kapecitabina skupaj s hrano, zato je priporočljivo, da bolniki kapecitabin jemljejo skupaj s hrano. Pri uporabi skupaj s hrano se zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba pojasniti, da med zdravljenjem s kapecitabinom ne smejo zanositi. Če bolnica med zdravljenjem s kapecitabinom zanosi, ji je treba razložiti možno tveganje za plod. Med zdravljenjem je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Študije o uporabi kapecitabina pri nosečnicah niso bile izvedene. Predvidevamo pa lahko, da bi kapecitabin povzročil okvare ploda, če bi ga ženske jemale med nosečnostjo. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je kapecitabin povzročil odmrtje zarodkov in teratogene učinke. Te ugotovitve so pričakovani učinki derivatov fluoropirimidina. Med nosečnostjo je uporaba kapecitabina kontraindicirana.

Dojenje

Ni znano, če se kapecitabin izloča v materino 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. Ključne študije s kapecitabinom so bile izvedene le pri ženskah v rodni dobi in moških, ki so soglašali z uporabo sprejemljive oblike kontracepcije za preprečitev nosečnosti med trajanjem študije in še sprejemljivo obdobje po študiji. Pri študijah na živalih so vpliv na plodnost opazili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek profila varnosti

Celokupni profil varnosti kapecitabina temelji na podatkih, pridobljenih pri več kot 3.000 bolnikih, ki so se s kapecitabinom zdravili samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili pri različnih režimih kemoterapije za različne indikacije. Profili varnosti uporabe kapecitabina v monoterapiji za zdravljenje bolnic z metastatskim rakom dojke, zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke ter adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa so primerljivi. Za podrobnosti o glavnih študijah, vključno z njihovimi zasnovami in glavnimi izsledki o učinkovitosti, glejte poglavje 5.1.

Najpogostejši in/ali klinično pomembni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali, so: boleznin prebavil (še posebej driska, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, vnetje ustne sluznice), sindrom roka-noga (palmo-plantarna eritrodisestezija), utrujenost, astenija, anoreksija, kardiotoksičnost, poslabšanje delovanja ledvic pri bolnikih z že obstoječo motnjo delovanja ledvic in tromboza/embolija.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so po mnenju raziskovalcev morda, verjetno ali nejasno povezani z uporabo kapecitabina, so navedeni v tabeli 4 in tabeli 5. V tabeli 4 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi kapecitabina kot samostojnega zdravila, v tabeli 5 pa neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi kapecitabina v kombinaciji z drugimi zdravili pri različnih indikacijah. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom

V tabeli 4 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi kapecitabina kot samostojnega zdravila. Podatki temeljijo na združeni analizi podatkov o varnosti iz treh glavnih kliničnih študij, v katere je bilo vključenih več kot 1.900 bolnikov (študije M66001, SO14695 in SO14796). Neželeni učinki so razvrščeni v ustrezne skupine pogostnosti glede na njihovo celokupno pojavnost v združeni analizi.

Tabela 4 Povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s kapecitabinom kot samostojnim zdravilom

Organski sistem	Zelo pogosti Vse stopnje	Pogosti Vse stopnje	Občasni Hudi in/ali življenjsko nevarni (stopnje 3 - 4) ali klinično pomembni
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	okužba z virusom herpesa, nazofaringitis, okužba spodnjih dihal	sepsa, okužba sečil, celulitis, tonzilitis, faringitis, kandidoza v ustih, 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 telesne mase	sladkorna bolezen, hipokaliemija, motnje apetita, podhranjenost, hipertrigliceridemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	nespečnost, depresija	zmedenost, panični napadi, depresivno razpoloženje, zmanjšanje libida
<i>Bolezni živčevja</i>	-	glavobol, letargija, omotica, parestezija, spremembe okusa	afazija, motnje spomina, ataksija, omedlevica, motnje ravnotežja, motnje zaznavanja, periferna nevropatija

Organski sistem	Zelo pogosti Vse stopnje	Pogosti Vse stopnje	Občasni Hudi in/ali življenjsko nevarni (stopnje 3 - 4) ali klinično pomembni
<i>Očesne bolezni</i>	-	povečano solzenje, konjunktivitis, draženje oči	zmanjšana ostrina vida, dvojni vid
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	-	-	vrtočlavica, bolečina v ušesih
<i>Srčne bolezni</i>	-	-	nestabilna angina pectoris, angina pectoris, ishemija miokarda, atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije
<i>Žilne bolezni</i>	-	tromboflebitis	globoka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, vročinski oblivi, mrzle okončine
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	-	dispneja, epistaksa, kašelj, rinoreja	pljučna embolija, pnevmotoraks, hemoptiza, astma, dispneja ob naporu
<i>Bolezni prebavil</i>	driska, bruhanje, slabost, vnetje ustne sluznice, bolečina v trebuhi	krvavitve v prebavilih, zaprtost, bolečina v zgornjem delu trebuha, dispepsija, vetrovi, suha usta	zapora črevesa, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bolečina v spodnjem delu trebuha, ezofagitis, nelagodje v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, vnetje debelega črevesa, kri v blatu
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	-	hiperbilirubinemija, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter	zlatenica
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	sindrom palmo-plantarne eritrodisestezije	kožni izpuščaj, alopecija, eritem, suha koža, srbenje, hiperpigmentacija kože, makulozni izpuščaj, luščenje kože, dermatitis, motnje pigmentacije kože, spremembe na nohtih	razjede na koži, kožni izpuščaj, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, palmarni eritem, oteklost obraza, purpura, sindrom pojava akutne vnetne reakcije na predhodno obsevanih predelih po uvedbi zdravljenja s kapecitabinom
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	-	bolečina v udih, bolečina v hrbtu, artralgijska	otekanje sklepov, bolečina v kosteh, obrazna bolečina, mišično-skeletna okorelost, mišična oslabelost
<i>Bolezni sečil</i>	-	-	hidronefroza, urinska inkontinenca, hematurija, nikturija, zvišana vrednost kreatinina v krvi

Organski sistem	Zelo pogosti Vse stopnje	Pogosti Vse stopnje	Občasni Hudi in/ali življenjsko nevarni (stopnje 3 - 4) ali klinično pomembni
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	-	-	vaginalna krvavitev
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost, astenija	zvišana telesna temperatura, periferni edem, splošno slabo počutje, bolečina v prsni koši	edem, mrzlica, gripi podobna bolezen, okorelost, zvišana telesna temperatura

Kapecitabin v kombinaciji z drugimi zdravili

V tabeli 5 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi kapecitabina v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki pri različnih indikacijah. Podatki temeljijo na podatkih o varnosti, ki so bili pridobljeni pri več kot 3.000 bolnikih. Neželeni učinki so v skupine (zelo pogosti ali pogosti) razvrstili glede na največjo pojavnost, ki so jo opazili v katerem izmed glavnih kliničnih preskušanj. Neželeni učinki so dodani le, če so jih opazili poleg neželenih učinkov, ki so bili že opaženi pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom, ali pa so bili pogostejši kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom (glejte tabelo 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).

Nekateri neželeni učinki so pogosti pri zdravljenju z zdravili iz kombinacije (npr. periferna senzorična nevropatija pri docetakselu ali oksaliplatinu, hipertenzija pri bevacizumabu), vendar pa njihovega poslabšanja pri zdravljenju s kapecitabinom ni mogoče izključiti.

Tabela 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 bili pogostejši kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom

Organski sistem	Zelo pogosti Vse stopnje	Pogosti Vse stopnje
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	herpes zoster, okužba sečil, kandidoza v ustih, okužba zgornjih dihal, rinitis, gripa, ⁺ okužba, herpes v ustih
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	⁺ nevtropenija, ⁺ levkopenija, ⁺ anemija, ⁺ febrilna nevtropenija, 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, paragevzija, glavobol	nevtrotoksičnost, tremor, nevralgija, preobčutljivostna reakcija, hipestezija

Organski sistem	Zelo pogosti Vse stopnje	Pogosti Vse stopnje
<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, naglušnost
<i>Srčne bolezni</i>	-	atrijska fibrilacija, srčna ishemija/infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	edem spodnjih okončin, hipertenzija, ⁺ embolizem in tromboza	rdečica, hipotenzija, hipertenzivna kriza, vročinski oblivi, flebitis
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	vnetje žrela, disestezija v žrelu	kolcanje, bolečina v žrelu in/ali grlu, hripavost
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtost, dispepsija	krvavitev v zgornjih prebavilih, razjede v ustih, gastritis, napihnjenost trebuha, gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečina v ustih, disfagija, rektalna krvavitev, bolečina v spodnjem predelu trebuha, disestezija v ustih, parestezija v ustih, hipestezija 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, eritematozni izpuščaj, urtikarija, nočno znojenje
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, bolečine v okončinah	bolečine v čeljusti, mišični krči, trizmus, mišična oslabeledost
<i>Bolezni sečil</i>	-	hematurija, proteinurija, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, disurija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zvišana telesna temperatura, šibkost, ⁺ letargija, temperaturna intoleranca	vnetje sluznic, bolečina v okončinah, bolečina, mrzlica, bolečina v prsnem košu, gripi podobna bolezen, ⁺ zvišana telesna temperatura, 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 vseh navedbah so pri določitvi pogostnosti upoštevani neželeni učinki vseh stopenj. Pri navedbah, ki so označene s “+”, so pri določitvi pogostnosti upoštevani le neželeni učinki stopnje 3 ali 4. Neželeni učinki so dodani glede na največjo pogostnost, ki so jo opazili v kateremkoli glavnem preskušanju kombiniranega zdravljenja.

Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet

Med spremljanjem zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so odkrili še naslednje dodatne resne neželene učinke:

Tabela 6 Povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali med spremljanjem kapecitabina po pridobitvi dovoljenja za promet

Organski sistem	Redki
Očesne bolezni	stenoza solznega voda
Srčne bolezni	ventrikularna fibrilacija, podaljšanje intervala Q-T, <i>torsade de pointes</i> , bradikardija, vazospazem
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	odpoved jeter, holestatski hepatitis

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom roka-noga (glejte poglavje 4.4):

Če so bolniki kapecitabin prejemali 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 raka debelega črevesa, zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa in danke ter zdravljenja raka dojke), od 53 % do 60 %, pogostnost v skupini bolnic z metastatskim rakom dojke, ki so kapecitabin prejemale v kombinaciji z docetakselom, pa je bila 63 %. Če so bolniki kapecitabin prejemali v odmerku 1.000 mg/m² 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, pridobljenimi pri več kot 4.700 bolnikih, ki so se zdravili s kapecitabinom, samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije, pri različnih indikacijah (rak debelega črevesa, rak debelega črevesa in danke, rak želodca in rak dojke) je pokazala, da se je sindrom roka-noga (vseh stopenj) pojavil pri 2.066 bolnikih (43 %). Mediana časa do pojava sindroma roka-noga je bila 239 dni po začetku zdravljenja s kapecitabinom [95-odstotni interval zaupanja: 201–288]. Z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga so bile statistično značilno povezane naslednje kovariate, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), manjši kumulativni odmerek kapecitabina (0,1*kg), večja relativna intenziteta odmerka v prvih šestih tednih, daljše zdravljenje v študiji (tedni), višja starost (v korakih po 10 let), ženski spol, dobro stanje telesne zmogljivosti po ECOG v izhodišču (0 v primerjavi z ≥ 1).

Driska (glejte poglavje 4.4):

Kapecitabin lahko povzroči drisko, o kateri so poročali pri do 50 % bolnikov.

Metaanaliza 14 kliničnih preskušanj s podatki, pridobljenimi pri več kot 4.700 bolnikih, ki so se zdravili s kapecitabinom, je pokazala, da so bile z večjim tveganjem za pojav driske statistično značilno povezane naslednje kovariate, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), daljše zdravljenje v študiji (tedni), višja starost (v korakih po 10 let) in ženski spol. Statistično značilno povezani z manjšim tveganjem za pojav driske sta bili kovariati: večji kumulativni odmerek kapecitabina (0,1*kg) in večja relativna intenziteta odmerka v prvih šestih tednih.

Kardiotoksičnost (glejte poglavje 4.4):

Poleg neželenih učinkov, opisanih v tabelah 4 in 5, so pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom poročali še o naslednjih neželenih učinkih, katerih pojavnost je bila manjša od 0,1 %: kardiomiopatija, srčno popuščanje, nenadna smrt in ventrikularne ekstrasistole. Podatki o teh neželenih učinkih temeljijo na združeni analizi kliničnih podatkov o varnosti, pridobljenih v 7 kliničnih preskušanjih, ki so vključevala 949 bolnikov (2 klinični preskušnji III. faze in 5 kliničnih preskušanj II. faze pri metastatskem raku debelega črevesa in danke ter metastatskem raku dojke).

Encefalopatija:

Poleg neželenih učinkov, opisanih v tabelah 4 in 5, in na podlagi zgoraj omenjene združene analize kliničnih podatkov o varnosti iz 7 kliničnih preskušanj, je bila samostojna uporaba kapecitabina povezana tudi s pojavom encefalopatije. Njena pojavnost je bila manjša od 0,1 %.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (glejte poglavje 4.2):

Analiza podatkov o varnosti pri bolnikih, starih 60 let ali starejših, ki so se zdravili s kapecitabinom kot samostojnim zdravilom, in analiza pri bolnikih, ki so se s kapecitabinom zdravili 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 pri bolnikih, starih 60 let ali starejših, večja kot pri bolnikih, mlajših od 60 let. Pri bolnikih, starih 60 let ali starejših, ki so se s kapecitabinom zdravili v kombinaciji z docetakselom, je bilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinjeno prej kot pri bolnikih, mlajših od 60 let.

Rezultati metaanalize 14 kliničnih preskušanj s podatki, pridobljenimi pri več kot 4.700 bolnikih, ki so se zdravili s kapecitabinom, kažejo, da je bila pri kombinaciji vseh študij višja starost (v korakih po 10 let) statistično značilno povezana z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga in za pojav driske ter z manjšim tveganjem za razvoj nevropenije.

Spol

Rezultati metaanalize 14 kliničnih preskušanj s podatki, pridobljenimi pri več kot 4.700 bolnikih, ki so se zdravili s kapecitabinom, kažejo, da je bil pri vseh preskušanjih ženski spol statistično značilno povezan z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka-noga in za pojav driske ter z manjšim tveganjem za razvoj nevropenije.

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

Analiza podatkov o varnosti, pridobljenih pri bolnikih z okvaro ledvic pred začetkom zdravljenja, ki so se zdravili samo s kapecitabinom (rak debelega črevesa in danke), je pokazala, da je pojavnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 pri teh bolnikih večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (36 % pri bolnikih brez okvare ledvic, n=268, v primerjavi z 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 ledvic je bilo treba pogosteje zmanjšati odmerek (44 %) kot pri bolnikih brez okvare ledvic (33 %) ali bolnikih z blago okvaro ledvic (32 %). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je bilo zdravljenje treba pogosteje prekiniti (21 % med prvima dvema cikloma) v primerjavi z bolniki brez okvare ledvic (5 %) ali bolniki z blago okvaro ledvic (8 %).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki akutnega prevelikega odmerjanja so slabost, bruhanje, driska, mukozitis, draženje v prebavilih in krvavitve v prebavilih ter depresija kostnega mozga. Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja mora vključevati standardne terapevtske in podporne ukrepe za zdravljenje izraženih kliničnih simptomov in preprečitev nadaljnjih zapletov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), oznaka ATC: L01BC06

Mehanizem delovanja

Kapecitabin je necitotoksičen fluoropirimidinski karbamat, ki deluje kot prekurzor citotoksične učinkovine 5-fluorouracila (5-FU). Daje se ga peroralno. Kapecitabin se aktivira prek več encimov (glejte poglavje 5.2). Encim timidin-fosforilaza (ThyPase), ki v zadnji stopnji pretvori kapecitabin v 5-FU, se nahaja v tumorskih tkivih, v manjših količinah pa tudi v normalnih tkivih. V ksenografskih

modelih raka pri človeku ima kapecitabin v kombinaciji z docetakselom sinergistični učinek, kar je morda posledica stopnjevanja aktivnosti 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 (DNK). Vgraditev 5-FU zavira tudi sintezo RNK in proteinov. Ker sta DNK in RNK bistveni za rast in delitev celice, 5-FU povzroči pomanjkanje timidina, kar izzove neuravnoteženo rast in smrt celice. Učinki pomanjkanja DNK in RNK so najopaznejši v celicah, ki se hitreje delijo in hitreje presnavljajo 5-FU.

Klinična učinkovitost in varnost

Rak debelega črevesa ter rak debelega črevesa in danke:

Samostojno adjuvantno zdravljenje s kapecitabinom pri raku debelega črevesa

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, nadzorovanega kliničnega preskušanja III. faze pri bolnikih z rakom debelega črevesa stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina za adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom debelega črevesa (študija XACT, M66001). V tem preskušanju so 1.987 bolnikov randomizirali na zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan, v trajanju 2 tednov, sledil je enotedenski premor; bolniki so se s takšnimi 3-tedenskimi cikli zdravili 24 tednov) ali na zdravljenje s 5-FU in levkovorinom (režim klinike Mayo: 20 mg/m² levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m² 5-FU v obliki intravenskega bolusa na 1. do 5. dan vsakih 28 dni, zdravljenje je trajalo 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-odstotni interval zaupanja: 0,80–1,06). V celotni randomizirani populaciji so analize zdravljenja s kapecitabinom v primerjavi s 5-FU/LV v preživetju brez bolezni pokazale razmerje ogroženosti 0,88 (95-odstotni interval zaupanja: 0,77–1,01; p=0,068), v celokupnem preživetju pa 0,86 (95-odstotni interval zaupanja: 0,74–1,01; p=0,060). Mediana spremljanja v času analize je bila 6,9 leta. Pri 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, izhodiščne vrednosti CEA, izhodiščno stanje bezgavk in država. V celotni randomizirani populaciji je bil kapecitabin boljši v primerjavi s 5-FU/LV pri preživetju brez bolezni (razmerje ogroženosti 0,849; 95-odstotni interval zaupanja: 0,739–0,976; p=0,0212), kot tudi pri celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 0,828; 95-odstotni interval zaupanja: 0,705–0,971; p=0,0203).

Kombinirano adjuvantno zdravljenje pri raku debelega črevesa

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, nadzorovanega kliničnega preskušanja III. faze pri bolnikih z rakom debelega črevesa stadija III (Dukes C) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom (shema XELOX) za adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa (študija NO16968). V tem preskušanju so 944 bolnikov randomizirali na zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan v trajanju 2 tednov, sledil je enotedenski premor, bolniki pa so se s takšnimi 3-tedenskimi cikli zdravili 24 tednov) v kombinaciji z oksaliplatinom (130 mg/m² v obliki 2-urne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne). Na zdravljenje s 5-FU in levkovorinom v obliki bolusa so randomizirali 942 bolnikov. Pri primarni analizi preživetja brez bolezni v vključeni populaciji (ITT, "intent-to-treat population") je bila shema XELOX signifikantno boljša v primerjavi s 5-FU/LV (razmerje ogroženosti 0,80; 95-odstotni interval zaupanja: 0,69–0,93; p=0,0045). Delež triletnega preživetja brez bolezni je bil pri shemi XELOX 71 %, pri shemi 5-FU/LV pa 67 %. Analiza preživetja brez ponovitve bolezni (sekundarni opazovani dogodek) te rezultate podpira, razmerje ogroženosti je bilo 0,78 (95-odstotni interval zaupanja: 0,67–0,92; p=0,0024) za shemo XELOX v primerjavi s 5-FU/LV. Shema XELOX je pokazala trend k boljšemu celokupnemu preživetju z razmerjem ogroženosti 0,87 (95-odstotni interval zaupanja: 0,72–1,05; p=0,1486), kar pomeni zmanjšanje tveganja za smrt za 13 %. Delež celokupnega petletnega preživetja je bil pri shemi XELOX 78 %, pri shemi 5-FU/LV pa 74 %. 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 vključeni populaciji (ITT) večji v skupini s shemo kombiniranega zdravljenja XELOX (21 %) kot v skupini z monoterapijo po shemi 5-FU/LV (9 %).

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom pri metastatskem raku debelega črevesa in danke

Podatki iz dveh multicentričnih, randomiziranih, nadzorovanih preskušanj III. faze z enako zasnovno (SO14695 in SO14796) podpirajo uporabo kapecitabina za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke v prvem redu. V teh preskušanjih so 603 bolnike randomizirali na zdravljenje s kapecitabinom (3-tedenski cikli z odmerkom 1.250 mg/m² dvakrat na dan v trajanju 2 tednov, katerima je sledil enotedenski premor), 604 bolnike pa so randomizirali na zdravljenje s 5-FU in levkovorinom (shema Mayo: 20 mg/m² levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m² 5-FU v obliki intravenskega bolusa na 1. do 5. dan vsakih 28 dni). Celokupen objektivni delež odziva pri vseh randomiziranih bolnikih (po oceni raziskovalcev) 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). Primerjalni podatki o primerjavi med zdravljenjem s kapecitabinom v monoterapiji in kombiniranim zdravljenjem prvega reda pri zdravljenju raka debelega črevesa in danke trenutno še niso na voljo.

Kombinirano zdravljenje prvega reda pri metastatskem raku debelega črevesa in danke

Podatki iz multicentrične, randomizirane, nadzorovane klinične študije III. faze (NO16966) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke v prvem redu. 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 kasnejšega 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. Za sheme zdravljenja glejte tabelo 7.

Tabela 7 Sheme zdravljenja v študiji NO16966 (metastatski rak debelega črevesa in danke)

	Zdravilo	Začetni odmerek	Shema zdravljenja
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² i.v. 2 uri	oksaliplatin na 1. dan, vsaka 2 tedna levkovorin na 1. in 2. dan, vsaka 2 tedna 5-fluorouracil i.v. v bolusu/infuziji, oboje na 1. in 2. dan, vsaka 2 tedna
	levkovorin	200 mg/m ² i.v. 2 uri	
	5-fluorouracil	400 mg/m ² i.v. v bolusu, sledi 600 mg/m ² i.v. 22 ur	
	placebo ali bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30 - 90 min	na 1. dan, pred shemo FOLFOX-4, vsaka 2 tedna
XELOX ali XELOX + bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² i.v. 2 uri	oksaliplatin na 1. dan, vsake 3 tedne kapecitabin peroralno dvakrat na dan 2 tedna (sledí 1-tedenski premor)
	kapecitabin	1.000 mg/m ² peroralno dvakrat na dan	
	placebo ali bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30 - 90 min	na 1. dan, pred shemo XELOX, vsake 3 tedne
5-fluorouracil: i.v. injekcija v bolusu neposredno po levkovorinu			

Ne-inferiornost zdravljenja v skupini s shemo XELOX v primerjavi s skupino z zdravljenjem po shemi FOLFOX-4 je bila pri celokupni primerjavi dokazana glede na preživetje brez napredovanja bolezni v izbrani populaciji bolnikov in populaciji vključenih bolnikov (ITT) (glejte tabelo 8). Glede na rezultate za celokupno preživetje je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte tabelo 8). Za primerjavo zdravljenja po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom in zdravljenja po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom je bila vnaprej določena eksploratorna analiza. Pri tej primerjavi podskupin zdravljenja 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-odstotni interval zaupanja: 0,84–1,22). Mediana spremljanja v času

primarne analize v populaciji vključenih bolnikov je bila 1,5 leta. V tabelo 8 so vključeni tudi podatki iz analize po dodatnem enoletnem spremljanju. Analiza preživetja brez napredovanja bolezni ob zdravljenju ni potrdila rezultatov splošne 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-odstotni interval zaupanja: 1,07–1,44). Čeprav je analiza občutljivosti pokazala, da na preživetje brez napredovanja bolezni ob zdravljenju vplivajo razlike v shemah zdravljenja in čas ocene tumorja, pa popolne razlage za takšen rezultat niso našli.

Tabela 8 Ključni rezultati učinkovitosti za analizo ne-inferiornosti v študiji NO16966

PRIMARNA ANALIZA			
	XELOX/ XELOX + P/ XELOX + BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1.017)	FOLFOX-4/ FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BV (EPP*: N=937; ITT**: N=1.017)	
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (97,5-odstotni IZ)
Parameter: preživetje brez napredovanja bolezni			
EPP	241	259	1,05 (0,94–1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93–1,16)
Parameter: celokupno preživetje			
EPP	577	549	0,97 (0,84–1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83–1,12)
DODATNO ENOLETNO SPREMLJANJE			
Populacija	Mediana časa do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (97,5-odstotni IZ)
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=izbrana populacija bolnikov ("eligible patient population"); **ITT=populacija vključenih bolnikov ("intent-to-treat population")

Podatki iz randomizirane, nadzorovane študije III. faze (CAIRO) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 1.000 mg/m² v trajanju 2 tednov na vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom za zdravljenje metastatskega raka debelega črevesa in danke v prvem redu. 820 bolnikov so randomizirali bodisi v skupino, ki je prejela zaporedno zdravljenje (n=410), bodisi v skupino, ki je prejela kombinacijo zdravil (n=410). Zaporedno zdravljenje je obsegalo zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m² dvakrat na dan v trajanju 14 dni) v prvem redu, z irinotekanom (350 mg/m² na 1. dan) v drugem redu in s kombinacijo kapecitabina (1.000 mg/m² dvakrat na dan v trajanju 14 dni) in oksaliplatin (130 mg/m² na 1. dan) v tretjem redu. Zdravljenje s kombinacijo zdravil je v prvem redu vključevalo zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan v trajanju 14 dni) in irinotekanom (250 mg/m² na 1. dan) (XELIRI) ter v drugem redu kapecitabin (1.000 mg/m² dvakrat na dan v trajanju 14 dni) in oksaliplatin (130 mg/m² na 1. dan). Vsi cikli zdravljenja so trajali v intervalih po 3 tedne. Pri prvem redu zdravljenja je bila mediana preživetja brez napredovanja bolezni v populaciji vključenih bolnikov (ITT) 5,8 meseca (95-odstotni interval zaupanja: 5,1–6,2 meseca) za

samostojno zdravljenje s kapecitabinom in 7,8 meseca (95-odstotni interval zaupanja: 7,0–8,3 meseca; $p=0,0002$) za zdravljenje po shemi XELIRI.

Podatki iz vmesne analize multicentrične, randomizirane, kontrolirane študije II. faze (AIO KRK 0604) podpirajo uporabo kapecitabina v začetnem odmerku 800 mg/m^2 2 tedna vsake 3 tedne v kombinaciji z irinotekanom in bevacizumabom pri prvem redu zdravljenja bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke. Na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z irinotekanom (XELIRI) in bevacizumabom so randomizirali 115 bolnikov: kapecitabin (800 mg/m^2 dvakrat na dan v trajanju 2 tednov, čemur je sledil 7-dnevni premor), irinotekan (200 mg/m^2 v obliki 30-minutne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ v obliki 30 do 90-minutne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne). Na zdravljenje s kapecitabinom v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom pa je bilo skupaj randomiziranih 118 bolnikov: kapecitabin (1.000 mg/m^2 dvakrat na dan v trajanju 2 tednov, čemur je sledil 7-dnevni premor), oksaliplatin (130 mg/m^2 v obliki 2-urne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne) in bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ v obliki 30 do 90-minutne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne). Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih v populaciji vključenih bolnikov (ITT) je bilo 80 % (XELIRI in bevacizumab) v primerjavi s 74 % (XELOX in bevacizumab). Celokupen delež odziva (popolni odziv in delni odziv) je bil 45 % (XELOX in bevacizumab) v primerjavi s 47 % (XELIRI in bevacizumab).

Kombinirano zdravljenje drugega reda pri metastatskem raku debelega črevesa in danke

Podatki iz multicentrične, randomizirane, nadzorovane klinične študije III. faze (NO16967) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom za zdravljenje drugega reda pri metastatskem raku debelega črevesa in danke. V tem preskušanju je bilo 627 bolnikov z metastatskim rakom debelega črevesa in danke, ki so se predhodno v sklopu prvega reda zdravljenja zdravili z irinotekanom v kombinaciji s fluoropirimidinom, randomiziranih na zdravljenje po shemi XELOX ali FOLFOX-4. Za režim odmerjanja po shemah XELOX in FOLFOX-4 (brez dodatka placeba ali bevacizumaba) glejte tabelo 7. Zdravljenje po shemi XELOX je bilo ne-inferiorno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 glede na preživetje brez napredovanja bolezni v populaciji *po protokolu* in v populaciji vključenih bolnikov (ITT) (glejte tabelo 9). Glede na rezultate za celokupno preživetje je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte tabelo 9). Mediana spremljanja v času primarne analize v populaciji vključenih bolnikov je bila 2,1 leta. V tabelo 9 so vključeni tudi podatki iz analize, izvedene po dodatnih 6 mesecih spremljanja.

Tabela 9 Ključni rezultati učinkovitosti za analizo ne-inferiornosti v študiji NO16967

PRIMARNA ANALIZA			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314)	
Populacija	Mediana čas do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (95-odstotni 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 6-MESEČNO SPREMLJANJE			
Populacija	Mediana čas do dogodka (dnevi)		Razmerje ogroženosti (95-odstotni 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 vključenih bolnikov ("intent-to-treat population")

Napredovali rak želodca:

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, nadzorovanega kliničnega preskušanja III. faze pri bolnikih z napredovalim rakom želodca podpirajo uporabo kapecitabina pri zdravljenju prvega reda pri napredovalem raku želodca (ML17032). V tem preskušanju so 160 bolnikov randomizirali na zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m² dvakrat na dan v trajanju 2 tednov, sledil je 7-dnevni premor) in cisplatinom (80 mg/m² v obliki 2-urne infuzije na vsake 3 tedne). Na 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 obliki 2-urne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne) pa so skupno randomizirali 156 bolnikov. Kapecitabin je bil v kombinaciji s cisplatinom ne-inferioren kombinaciji 5-FU in cisplatina glede na preživetje brez napredovanja bolezni v analizi *po protokolu* (razmerje ogroženosti 0,81; 95-odstotni interval zaupanja: 0,63–1,04). Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 5,6 meseca (kapecitabin + cisplatin) v primerjavi s 5,0 mesecev (5-FU + cisplatin). Razmerje ogroženosti za trajanje preživetja (celokupno preživetje) je bilo podobno razmerju ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 0,85; 95-odstotni interval zaupanja: 0,64–1,13). Mediana trajanja preživetja je bila 10,5 meseca (kapecitabin + cisplatin) v primerjavi z 9,3 meseca (5-FU + cisplatin).

Podatki iz randomizirane, multicentrične študije III. faze, ki je primerjala kapecitabin s 5-FU in oksaliplatin s cisplatinom pri bolnikih z napredovalim rakom želodca, podpirajo uporabo kapecitabina za zdravljenje prvega reda pri napredovalem raku želodca (REAL-2). V tem preskušanju so 1.002 bolnika randomizirali v eno od naslednjih štirih skupin po 2x2 faktorskem načrtu:

- ECF: epirubicin (50 mg/m^2 v obliki bolusa na 1. dan vsake 3 tedne), cisplatin (60 mg/m^2 v obliki 2-urne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne) in 5-FU (200 mg/m^2 na dan v kontinuirani infuziji preko centralnega venskega katetra).
- ECX: epirubicin (50 mg/m^2 v obliki bolusa na 1. dan vsake 3 tedne), cisplatin (60 mg/m^2 v obliki 2-urne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne) in kapecitabin (625 mg/m^2 dvakrat na dan neprekinjeno).
- EOF: epirubicin (50 mg/m^2 v obliki bolusa na 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 mg/m^2 v obliki 2-urne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne) in 5-FU (200 mg/m^2 na dan v kontinuirani infuziji preko centralnega venskega katetra).
- EOX: epirubicin (50 mg/m^2 v obliki bolusa na 1. dan vsake 3 tedne), oksaliplatin (130 mg/m^2 v obliki 2-urne infuzije na 1. dan vsake 3 tedne) in kapecitabin (625 mg/m^2 dvakrat na dan neprekinjeno).

Primarna analiza učinkovitosti pri populaciji *po protokolu* je za celokupno preživetje dokazala, da so sheme na osnovi kapecitabina ne-inferiorne shemam na osnovi 5-FU (razmerje ogroženosti 0,86; 95 % interval zaupanja: 0,80–0,99), sheme na osnovi oksaliplatina pa ne-inferiorne shemam na osnovi cisplatina (razmerje ogroženosti 0,92; 95 % interval zaupanja: 0,80–1,10). Mediana celokupnega preživetja je bila pri shemah na osnovi kapecitabina 10,9 meseca, pri shemah na osnovi 5-FU pa 9,6 meseca. Mediana celokupnega preživetja je bila pri shemah na osnovi cisplatina 10,0 meseca, pri shemah na osnovi oksaliplatina pa 10,4 meseca.

Kapecitabin so za zdravljenje napredovalega raka želodca uporabljali tudi v kombinaciji z oksaliplatinom. Študije samostojnega zdravljenja s kapecitabinom kažejo, da kapecitabin učinkuje pri napredovalem raku želodca.

Rak debelega črevesa, rak debelega črevesa in danke ter napredovali rak želodca: metaanaliza
Metaanaliza šestih kliničnih preskušanj (študije SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podpira zamenjavo 5-FU s kapecitabinom pri zdravljenju raka prebavil, pri samostojnem zdravljenju ali kombiniranem zdravljenju z drugimi zdravili. Združena analiza je zajela 3.097 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, in 3.074 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, 703 dni (95-odstotni interval zaupanja: 671–745), pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU, pa 683 dni (95-odstotni interval zaupanja: 646–715). Razmerje ogroženosti za celokupno preživetje je bilo 0,94 (95-odstotni interval zaupanja: 0,89–1,00; $p=0,0489$), kar kaže, da je zdravljenje, ki vključuje kapecitabin, boljše kot zdravljenje, ki vključuje 5-FU.

Rak dojke:

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

Podatki multicentričnega, randomiziranega, nadzorovanega kliničnega preskušanja III. faze podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega raka dojke po neuspešni citotoksični kemoterapiji, ki je vključevala antraciklin. V tem preskušanju je bilo na zdravljenje s kapecitabinom in docetakselom randomiziranih 255 bolnic (1.250 mg/m^2 dvakrat na dan v trajanju 2 tednov, sledil je enotedenski premor, in docetaksel v odmerku 75 mg/m^2 v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). Na zdravljenje samo z docetakselom je bilo randomiziranih 256 bolnic (100 mg/m^2 v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). V skupini bolnic, ki so se zdravile s kombinacijo kapecitabina in docetaksela, je bilo preživetje daljše ($p=0,0126$). V skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel, je mediana preživetja znašala 442 dni, v skupini, ki je prejela le docetaksel, pa 352 dni. Celokupni objektivni delež odziva v populaciji vseh randomiziranih bolnic je po oceni raziskovalcev znašal v skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel, 41,6 %, v skupini, ki je prejela le docetaksel, pa 29,7 %

($p=0,0058$). V skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel, je bil čas do napredovanja bolezni daljši ($p<0,0001$). Mediana časa do napredovanja bolezni je bila v skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel 186 dni, v skupini, ki je prejela le docetaksel, pa 128 dni.

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom pri bolnicah, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s taksani in antraciklini neuspešno in pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano

Podatki iz dveh multicentričnih kliničnih preskušanj II. faze podpirajo samostojno uporabo kapecitabina za zdravljenje bolnic, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje s taksani in antraciklini neuspešno ali pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano. V teh preskušanjih se je s kapecitabinom vsega skupaj zdravilo 236 bolnic (1.250 mg/m^2 dvakrat na dan v trajanju 2 tednov, sledil je enotedenski premor). Celotni objektivni delež odziva je bil po oceni raziskovalcev v prvem preskušanju 20 %, v drugem pa 25 %. Mediana časa do napredovanja bolezni je v prvem preskušanju znašala 93 dni, v drugem pa 98 dni. Mediana preživetja je bila 384 dni in 373 dni.

Vse indikacije:

Metaanaliza 14 kliničnih preskušanj s podatki, pridobljenimi pri več kot 4.700 bolnikih, ki so se zdravili s kapecitabinom, samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije, pri različnih indikacijah (rak debelega črevesa, rak debelega črevesa in danke, rak želodca in rak dojke) je pokazala, da so imeli bolniki, pri katerih se je med zdravljenjem s kapecitabinom pojavil sindrom roka-noga, daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, pri katerih se ta sindrom ni pojavil. Mediana celokupnega preživetja je bila 1.100 dni (95-odstotni interval zaupanja: 1.007–1.200) v primerjavi s 691 dnevi (95-odstotni interval zaupanja: 638–754) z razmerjem ogroženosti 0,61 (95-odstotni interval zaupanja: 0,56–0,66).

Pediatrična populacija:

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za izvedbo študij s kapecitabinom pri vseh podskupinah pediatrične populacije za adenokarcinom debelega črevesa in danke, adenokarcinom želodca in karcinom dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko kapecitabina so ocenjevali pri odmerkih v razponu od 502 do $3.514 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) in 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR), ki so jih izmerili prvi in štirinajsti dan, so bili podobni. Štirinajstega dne je bila vrednost AUC 5-FU višja za od 30 % do 35 %. Če se odmerek kapecitabina zmanjša, se sistemska izpostavljenost 5-FU zaradi nelinearne farmakokinetike aktivnega presnovka zmanjša bolj kot sorazmerno z odmerkom.

Absorpcija

Po peroralni uporabi je absorpcija kapecitabina hitra in obsežna, nato pa se kapecitabin v velikem obsegu pretvori v presnovka 5'-DFCR in 5'-DFUR. Jemanje zdravila skupaj s hrano zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina, kar pa ima le neznamenit vpliv na vrednost AUC 5'-DFUR in na vrednost AUC kasnejšega presnovka 5-FU. Pri uporabi odmerka 1.250 mg/m^2 po obroku so bile na 14. dan največje plazemske koncentracije (C_{max} v $\mu\text{g/ml}$) za kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL naslednje: 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 in 5,46. Časi do dosega največje plazemske koncentracije (t_{max} v urah) pa so bili naslednji: 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 in 3,34. Vrednosti AUC_{0-∞} v $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ so bile naslednje: 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 in 36,3.

Porazdelitev

Študije *in vitro* na človeški plazmi so pokazale, da se na beljakovine, predvsem na albumin, veže 54 % kapecitabina, 10 % 5'-DFCR, 62 % 5'-DFUR in 10 % 5-FU.

Biotransformacija

Kapecitabin se najprej z jetrno karboksilesterazo pretvori v 5'-DFCR, ta pa se prek citidin-deaminaze, ki se v glavnem nahaja v jetrih in tumorskih tkivih, naprej pretvori v 5'-DFUR. Nadaljnja katalitska aktivacija 5'-DFUR poteka s timidin-fosforilazo (ThyPase). Encime, ki so vpleteni v katalitsko

aktivacijo, najdemo v tumorskih tkivih, v majhnih koncentracijah pa tudi v zdravih tkivih. Posledično encimska biotransformacija kapecitabina v 5-FU daje večje koncentracije v tumorskih tkivih. V primeru tumorjev debelega črevesa in danke je nastajanje 5-FU močno lokalizirano v stromalnih celicah tumorja. Po peroralni uporabi kapecitabina je pri bolnikih z rakom debelega črevesa in danke razmerje koncentracij 5-FU v tumorsko spremenjenem tkivu črevesa v primerjavi s sosednjimi tkivi znašalo 3,2 (razpon od 0,9 do 8,0). Razmerje koncentracij 5-FU v tumorjih v primerjavi s plazmo je bilo 21,4 (razpon od 3,9 do 59,9, n=8), razmerje med zdravimi tkivi in plazmo pa 8,9 (razpon od 3,0 do 25,8, n=8). Aktivnost timidin-fosforilaze je štirikrat večja v primarnih tumorjih debelega črevesa in danke kot v sosednjih zdravih tkivih. Imunohistokemične študije kažejo, da se timidin-fosforilaza večinoma nahaja v tumorskih stromalnih celicah.

5-FU se nadalje katalizira 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-fluoro-β-alanin (FBAL), ki se izloči z urinom. Aktivnost dihidropirimidin-dehidrogenaze (DPD) določa hitrost procesa. Pomanjkanje DPD lahko vodi do povečane toksičnosti kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izločanje

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

Kombinirano zdravljenje

Študije I. faze, 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 bolnikov

Populacijsko farmakokinetično analizo so opravili po zdravljenju 505 bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, ki so se zdravili s kapecitabinom v odmerku 1.250 mg/m² dvakrat na dan. Spol, prisotnost ali odsotnost zasevkov v jetrih v izhodišču, status telesne zmogljivosti po Karnofskem, celokupni bilirubin, serumski albumin, AST in ALT niso imeli statistično značilnega vpliva na farmakokinetiko 5'-DFUR, 5-FU in FBAL.

Bolniki z okvaro jeter zaradi jetrnih metastaz: Glede na farmakokinetično študijo, izvedeno pri bolnikih z rakom, ki so imeli blago ali zmerno okvaro jeter zaradi zasevkov v jetrih, je biološka uporabnost kapecitabina in izpostavljenost 5-FU pri bolnikih z okvaro jeter lahko večja kot pri bolnikih brez okvare jeter. Za bolnike s hudo okvaro jeter farmakokinetičnih podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic: Glede na farmakokinetično študijo, izvedeno pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic, ni dokazov za vpliv kreatininskega očistka na farmakokinetiko nespremenjenega zdravila in 5-FU. Kreatininski očistek je vplival na sistemsko izpostavljenost 5'-DFUR (35 % povečanje vrednosti AUC, če se je kreatininski očistek zmanjšal za 50 %) in FBAL (114 % povečanje vrednosti AUC, če se je kreatininski očistek zmanjšal za 50 %). FBAL je presnovek brez antiproliferativnega učinka.

Starostniki: Na osnovi podatkov študije populacijske farmakokinetike, ki je zajela bolnike z velikim razponom starosti (od 27 do 86 let), 234 bolnikov (46 %) pa je bilo starih 65 let ali starejših, so ugotovili, da starost nima vpliva na farmakokinetiko 5'-DFUR in 5-FU. Vrednost AUC za FBAL je z leti naraščala (pri povečanju starosti v letih za 20 % se vrednost AUC za FBAL poveča za 15 %). Razlog za to povečanje je verjetno sprememba delovanja ledvic.

Etnični dejavniki: Po peroralni uporabi kapecitabina v odmerku 825 mg/m² dvakrat na dan v trajanju 14 dni sta bili vrednosti C_{max} in AUC kapecitabina pri japonskih bolnikih (n=18) manjši kot pri

bolnikov bele rase (n=22), in sicer C_{max} za približno 36 %, AUC pa za 24 %. Pri japonskih bolnikih sta bili manjši tudi vrednosti C_{max} in AUC za FBAL, in sicer C_{max} za približno 25 %, AUC pa za 34 %. Klinični pomen teh razlik ni znan. 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 so se pri dnevnem dajanju kapecitabina opicam *cynomolgus* in mišim pojavili toksični učinki na prebavni, limfni in hematopoetski sistem, ki so sicer tipični za fluoropirimidine. Ti toksični učinki so bili reverzibilni. Opazili so tudi toksične učinke kapecitabina na kožo, za katere so bile značilne degenerativne/regresivne spremembe. Kapecitabin ni imel toksičnih učinkov na jetra in osrednje živčevje. Toksično delovanje na kardiovaskularni sistem (npr. podaljšanje intervalov P-R in Q-T) so opazili pri opicah *cynomolgus* po intravenski aplikaciji (100 mg/kg), ne pa tudi po večkratnem peroralnem dajanju (1.379 mg/m²/dan).

Dvoletna študija kancerogenosti pri miših ni pokazala, da bi kapecitabin deloval kancerogeno.

Med običajnimi študijami plodnosti so pri samicah miši, ki so prejemale kapecitabin, opazili okvaro plodnosti, ki pa je po prenehanju dajanja zdravila izginila. Med 13-tedensko študijo so se pri mišjih samcih pojavile atrofične in degenerativne spremembe na reproduktivnih organih, ki so po prenehanju dajanja kapecitabina izzvenele (glejte poglavje 4.6).

V študijah embriotoksičnega in teratogenega delovanja so pri miših poročali o od odmerka odvisnem povečanju resorpcije plodov in teratogenih učinkih. Opice so pri višjih odmerkih zvrgle, poročali so tudi o poginu zarodkov, teratogenih učinkov pa niso opazili.

Kapecitabin *in vitro* pri bakterijah (Amesov test) ali celicah sesalcev (test genskih mutacij na celicah kitajskega hrčka V79/HPRT) ni deloval mutageno. Podobno kot drugi nukleozidni analogi (npr. 5-FU) je tudi kapecitabin v človeških limfocitih (*in vitro*) deloval klastogeno, mikronukleusni test (*in vivo*) v celicah kostnega mozga miši pa je imel pozitivno tendenco.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza (E460)
premreženi natrijev karmelozat
hipromeloza
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija:
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Pretisni omoti iz PVC/PVdC/aluminija:
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En pretisni omot iz aluminija/aluminija ali PVC/PVdC/aluminija vsebuje 10 filmsko obloženih tablet.
Velikosti pakiranj: 30, 60 ali 120 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Češka

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

5363-I-479/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja: 14.02.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.06.2013