

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Kapetral 150 mg filmom obložene tablete

Kapetral 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kapetral 150 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

Kapetral 500 mg filmom obložene tablete:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

150 mg: ovalna, filmom obložena tableta svijetle boje breskve, s oznakom "150" s jedne strane, približnih dimenzija 11,4 mm x 5,9 mm.

500 mg: duguljasta, filmom obložena tableta boje breskve, s oznakom "500" s jedne strane, približnih dimenzija 17,1 mm x 8,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kapetral je indiciran za adjuvantno liječenje bolesnika nakon operacije karcinoma kolona stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 5.1).

Kapetral je indiciran za liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 5.1).

Kapetral je indiciran u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji s protokolom temeljenim na platini (vidjeti dio 5.1).

Kapetral je, u kombinaciji s docetakselom (vidjeti dio 5.1), indiciran za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije. Prethodna terapija je morala uključivati antraciklin.

Kapetral je također indiciran, kao monoterapija, za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha kemoterapijskog protokola koji se sastoji od kombinacije taksana i antraciklina ili u slučajevima u kojima daljnje liječenje antraciklinima nije indicirano.

4.2 Doziranje i način primjene

Kapetral može propisati samo liječnik specijalist s iskustvom u primjeni antineoplastičnih lijekova.

Preporučuje se pomno nadzirati sve bolesnike tijekom prvog ciklusa liječenja.

U slučaju progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti lijeka, liječenje treba prekinuti. Izračuni standardnih i smanjenih doza prema površini ljudskog tijela za početne doze lijeka Kapetral od 1250 mg/m² i 1000 mg/m² navedeni su u Tablici 1, odnosno Tablici 2.

Doziranje

Preporučeno doziranje (vidjeti dio 5.1):

Monoterapija

Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i karcinom dojke

Preporučena početna doza kapecitabina primijenjenog kao monoterapija u adjuvantnom liječenju karcinoma kolona, u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke, iznosi 1250 mg/m² i primjenjuje se dvaput dnevno (ujutro i navečer; što je jednako ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m²) tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze, tj. neuzimanja lijeka. Preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja u bolesnika s karcinomom kolona stadija III je 6 mjeseci.

Kombinirana terapija

Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i karcinom želuca

U kombiniranoj terapiji, preporučenu početnu dozu kapecitabina potrebno je smanjiti na 800 – 1000 mg/m² i primjenjivati dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana stanke, ili na 625 mg/m² dvaput dnevno pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni (vidjeti dio 5.1). Kada se primjenjuje u kombinaciji s irinotekanom, preporučena početna doza je 800 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze uz primjenu irinotekana u dozi od 200 mg/m² na dan 1. Primjena bevacizumaba u kombinacijskom protokolu ne utječe na početnu dozu kapecitabina. U bolesnika koji primjenjuju kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom, potrebno je prije primjene cisplatina primijeniti premedikaciju kako bi se održala primjerena hidracija i spriječilo povraćanje, kao što je opisano u sažetku opisa svojstava za cisplatin. Za bolesnike koji primaju kombinaciju kapecitabina i oksaliplatina preporučuje se premedikacija antiemetcima u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za oksaliplatin. U bolesnika s karcinomom kolona stadija III preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja je 6 mjeseci.

Karcinom dojke

U kombinaciji s docetakselom, preporučena početna doza kapecitabina u liječenju metastatskog karcinoma dojke je 1250 mg/m² i primjenjuje se dvaput dnevno tijekom 14 dana nakon čega slijedi 7 dana stanke, dok je doza docetaksela 75 mg/m² i primjenjuje se svaka 3 tjedna u jednosatnoj intravenskoj infuziji. Premedikacija oralnim kortikosteroidom, kao što je deksametazon, mora započeti prije primjene docetaksela u bolesnika liječenih kombinacijom kapecitabina i docetaksela, prema Sažetku opisa svojstava za docetaksel.

Izračuni doze lijeka Kapetral

Tablica 1 Izračuni standardnih i sniženih doza prema površini tijela za početnu dozu kapecitabina od 1250 mg/m²

	Doza od 1250 mg/m ² (dvaput dnevno)				
	Puna doza 1250 mg/m ²	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza primjenjuje se ujutro i navečer)		Smanjena doza (75%) 950 mg/m ²	Smanjena doza (50%) 625 mg/m ²
Tjelesna površina (m ²)	Doza po jednoj primjeni (mg)	150 mg	500 mg	Doza po jednoj primjeni (mg)	Doza po jednoj primjeni (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27-1,38	1650	1	3	1300	800
1,39-1,52	1800	2	3	1450	950
1,53-1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67-1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79-1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93-2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07-2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tablica 2 Izračuni standardnih i sniženih doza prema tjelesnoj površini za početnu dozu kapecitabina od 1000 mg/m²

	Doza od 1000 mg/m ² (dvaput dnevno)				
	Puna doza 1000 mg/m ²	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza primjenjuje se ujutro i navečer)		Smanjena doza (75%) 750 mg/m ²	Smanjena doza (50%) 500 mg/m ²
Tjelesna površina (m ²)	Doza po jednoj primjeni (mg)	150 mg	500 mg	Doza po jednoj primjeni (mg)	Doza po jednoj primjeni (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27-1,38	1300	2	2	1000	600
1,39-1,52	1450	3	2	1100	750
1,53-1,66	1600	4	2	1200	800
1,67-1,78	1750	5	2	1300	800
1,79-1,92	1800	2	3	1400	900
1,93-2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07-2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Prilagodbe doze tijekom liječenja:

Općenito

Toksičnost koja se javlja kao posljedica liječenja kapecitabinom moguće je kontrolirati simptomatskim liječenjem i/ili prilagodbom doze (prekid liječenja ili sniženje doze). Nakon što se doza jednom snizi, ne smije se više povisiti. Kod pojave toksičnih reakcija za koje liječnik koji provodi

liječenje smatra da vjerojatno neće postati ozbiljne ili opasne po život, npr. alopecija, poremećaj okusa ili promjene na noktima, liječenje se može nastaviti istom dozom, bez sniženja ili prekida liječenja. Bolesnicima koji uzimaju kapecitabin potrebno je naglasiti da u slučaju pojave znakova umjerene ili teške toksičnosti odmah prekinu liječenje. Doze kapecitabina koje su propuštene zbog toksičnosti ne smiju se nadoknađivati. Sljedeća tablica pokazuje preporučene prilagodbe doze zbog toksičnosti:

Tablica 3 Raspored snižavanja doze kapecitabina (ciklusi od 3 tjedna ili kontinuirano liječenje)

Stupanj toksičnosti*	Promjene doze tijekom liječenja u 3-tjednim ciklusima	Prilagodba doze u sljedećem ciklusu/dozi (% početne doze)
• Stupanj 1	Zadržati istu dozu	Zadržati istu dozu
• Stupanj 2		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	100%
-2. pojavljivanje		75%
-3. pojavljivanje		50%
-4. pojavljivanje	Liječenje trajno obustaviti	Nije primjenjivo
• Stupanj 3		
-1. pojavljivanje	Prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	75%
-2. pojavljivanje		50%
-3. pojavljivanje	Liječenje trajno obustaviti	Nije primjenjivo
• Stupanj 4		
-1. pojavljivanje	Trajno obustaviti, ili ako liječnik procijeni da je nastavak liječenja u interesu bolesnika, prekinuti dok se ne svede na stupanj 0-1	50%
-2. pojavljivanje	Trajno obustaviti	Nije primjenjivo

* prema općim kriterijima toksičnosti skupine za klinička ispitivanja Kanadskoga nacionalnog instituta za rak (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group - NCIC CTG), verzija 1 ili uobičajenom nazivlju kriterija za štetne događaje prema programu evaluacije terapije karcinoma Američkog nacionalnog instituta za rak, (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute), verzija 4.0. Za sindrom šaka-stopalo i hiperbilirubinemiju, vidjeti dio 4.4.

Hematologija

Bolesnike s početnim brojem neutrofila $< 1,5 \times 10^9/l$ i/ili brojem trombocita $< 100 \times 10^9/l$ ne bi trebalo liječiti kapecitabinom. Ako neplanirane laboratorijske pretrage tijekom ciklusa liječenja pokažu pad broja neutrofila ispod $1,0 \times 10^9/l$ ili pad broja trombocita ispod $75 \times 10^9/l$, potrebno je prekinuti liječenje kapecitabinom.

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje u ciklusima od 3 tjedna u kombinaciji s drugim lijekovima

Prilagodbe doze zbog toksičnosti, kad se kapecitabin primjenjuje u ciklusima od 3 tjedna u kombinaciji s drugim lijekovima, moraju se provoditi u skladu s gore navedenom Tablicom 3 za kapecitabin te u skladu s odgovarajućim sažetkom opisa svojstava drugog(ih) lijeka(ova).

Ako je na početku ciklusa liječenja indicirana odgoda liječenja bilo lijekom Kapetral, bilo drugim lijekom (lijekovima), primjena cjelokupne terapije mora se odgoditi dok ne budu zadovoljeni uvjeti za početak liječenja svim lijekovima.

Ako se tijekom ciklusa liječenja razviju toksične reakcije koje prema mišljenju liječnika koji provodi liječenje nisu povezane s primjenom kapecitabina, liječenje kapecitabinom treba nastaviti, a dozu drugog lijeka treba prilagoditi prema sažetku opisa svojstava tog lijeka.

Ako je liječenje drugim lijekom(ovima) potrebno trajno prekinuti, liječenje kapecitabinom može se nastaviti kada se zadovolje uvjeti za nastavak liječenja kapecitabinom.

Preporuka se odnosi na sve indikacije i sve skupine bolesnika.

Prilagodba doze zbog toksičnosti, kada se kapecitabin primjenjuje kontinuirano u kombinaciji s drugim lijekovima

Prilagodbe doze zbog toksičnosti, kad se Kapetral primjenjuje kontinuirano u kombinaciji s drugim lijekovima moraju se provoditi u skladu s gore navedenom Tablicom 3 za Kapetral te u skladu s odgovarajućim sažetkom opisa svojstava za drugi(e) lijek(ove).

Prilagodbe doze u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre kako bi se mogla dati preporuka o prilagodbi doziranja. Nisu dostupne informacije za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre uzrokovanom cirozom ili hepatitisom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kapecitabin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (početni klirens kreatinina manji od 30 ml/min [Cockcroft Gault-ova formula]). Incidencija nuspojava stupnja 3 i 4 u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (početni klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u odnosu na ukupnu populaciju. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega na početku liječenja preporučuje se sniženje doze na 75% početne doze od 1250 mg/m². U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega na početku liječenja nije potrebno sniženje početne doze, ako ona iznosi 1000 mg/m². U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (početni klirens kreatinina 51-80 ml/min) nije potrebna prilagodba početne doze. Pažljivo praćenje i odgovarajući prekid liječenja preporučuju se u slučaju da bolesnik razvije nuspojave 2., 3. ili 4. stupnja tijekom liječenja, nakon čega slijedi prilagodba daljnjih doza kako je navedeno u Tablici 3. Ako se izračunati klirens kreatinina smanji tijekom liječenja na vrijednost ispod 30 ml/min, liječenje lijekom Kapetral treba prekinuti. Ove preporuke o prilagodbi doziranja u slučaju oštećenja funkcije bubrega odnose se i na monoterapiju i na kombiniranu primjenu (vidjeti također dio „Starije osobe“ u nastavku).

Starije osobe

U monoterapiji kapecitabinom nije potrebna prilagodba početne doze. Međutim, u bolesnika u dobi od ≥ 60 godina češće su prijavljene nuspojave stupnja 3 ili 4 nego u mlađih bolesnika.

Pri primjeni kapecitabina u kombinaciji s drugim lijekovima, stariji bolesnici (≥ 65 godina) su imali više nuspojava stupnja 3 i 4 nego mlađi, uključujući i one zbog kojih je trebalo prekinuti liječenje. Savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika u dobi od ≥ 60 godina.

- *U kombinaciji s docetakselom:* u bolesnika u dobi od 60 ili više godina, primijećena je povećana incidencija nuspojava stupnja 3 ili 4 i ozbiljnih nuspojava povezanih s liječenjem (vidjeti dio 5.1). Bolesnicima u dobi od 60 ili više godina preporučuje se sniženje početne doze kapecitabina na 75% (950 mg/m² dvaput dnevno). Ako se u tih bolesnika ne uoče znakovi toksičnosti pri primjeni smanjene početne doze kapecitabina u kombinaciji s docetakselom, doza kapecitabina može se oprezno povećavati do 1250 mg/m² dvaput dnevno.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Kapetral u pedijatrijskoj populaciji u indikacijama karcinoma kolona, kolorektalnog karcinoma, karcinoma želuca i karcinoma dojke.

Način primjene

Kapetral filmom obložene tablete moraju se progutati s vodom najkasnije 30 minuta nakon obroka. Kapetral filmom obložene tablete ne smiju se drobiti ni lomiti.

4.3 Kontraindikacije

- Prethodne teške i neočekivane nuspojave na fluoropirimidinsku terapiju,
- Preosjetljivost na kapecitabin, fluorouracil ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- Poznat potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4),
- Trudnoća i dojenje,
- Bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom,
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre,
- Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min),
- Nedavno ili istodobno liječenje brivudinom (za informaciju o interakciji između lijekova vidjeti dijelove 4.4 i 4.5),
- Ako postoje kontraindikacije za bilo koji od lijekova koji se primjenjuju u kombinacijskom protokolu, taj se lijek ne smije primjenjivati.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Toksičnost koja ograničava dozu

Toksičnost koja ograničava dozu uključuje proljev, abdominalnu bol, mučninu, stomatitis i sindrom šaka-stopalo (kožna reakcija na šakama i stopalima, palmo-plantarna eritrodisestezija). Većina ovih nuspojava je reverzibilna i ne zahtijeva trajni prekid liječenja, iako može biti potrebno izostaviti ili sniziti dozu.

Proljev

Bolesnike s teškim proljevom treba pažljivo nadzirati te im u slučaju dehidracije nadoknađivati tekućinu i elektrolite. Moguća je primjena uobičajenih lijekova protiv proljeva (npr. loperamida). Proljev 2. stupnja (prema NCIC CTC) definira se kao povećanje broja stolica na 4 do 6 stolica dnevno ili pojava noćnih stolica, proljev 3. stupnja definira se kao povećanje broja stolica na 7 do 9 stolica dnevno ili inkontinencija i malapsorpcija. Proljev stupnja 4 definira se kao porast broja stolica na ≥ 10 stolica dnevno ili pojava izrazito krvavih proljeva ili kao potreba za parenteralnom nadoknadom tekućine. Doza se snižava prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

Dehidracija

Dehidraciju treba spriječiti ili korigirati čim se pojavi. Bolesnici s anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem ili proljevom podložni su brzom dehidraciji. Dehidracije može izazvati akutno zatajenje bubrega, osobito u bolesnika s otprije kompromitiranom bubrežnom funkcijom ili kada se kapecitabin daje istodobno s poznatim nefrotoksičnim lijekovima. Akutno zatajenje bubrega kao posljedica dehidracije može biti smrtonosno. Ako se razvije dehidracija 2. stupnja (ili višeg), potrebno je odmah prekinuti liječenje kapecitabinom i nadoknaditi tekućinu. Liječenje ne bi trebalo ponovno započeti dok se bolesnik ne rehidrira i dok uzroci dehidracije ne budu uklonjeni ili pod kontrolom. Ako je potrebno, dozu treba prilagoditi ovisno o nuspojavi (vidjeti dio 4.2).

Sindrom šaka-stopalo

Sindrom šaka-stopalo poznat je i kao kožna reakcija na šakama i stopalima ili palmo-plantarna eritrodisestezija ili akralni eritem izazvan kemoterapijom.

Sindrom šaka-stopalo 1. stupnja definiran je kao utrnulost, disestezija/parestezija, trnci, bezbolno oticanje ili eritem šaka i/ili stopala i/ili nelagoda koja ne ometa bolesnika u svakodnevnim aktivnostima.

Sindrom šaka-stopalo 2. stupnja očituje se bolnim eritemom i oticanjem šaka i/ili stopala i/ili nelagodom koja utječe na svakodnevnu aktivnost bolesnika.

Sindrom šaka-stopalo 3. stupnja očituje se vlažnim ljuštenjem, ulceracijama, pojavom mjehurića i jakim boli u šakama i/ili stopalima i/ili izraženim tegobama koje uzrokuju radnu nesposobnost bolesnika i onemogućavaju njegove svakodnevne aktivnosti. Perzistirajući ili težak sindrom šaka-stopalo (2. ili višeg stupnja) može naposljetku dovesti do gubitka otisaka prstiju, što može utjecati na identifikaciju bolesnika. Ako se razvije sindrom šaka-stopalo 2. ili 3. stupnja liječenje kapecitabinom

mora se prekinuti do povlačenja tegoba ili smanjenja njihovog intenziteta na 1.stupanj. Ako se nakon sindroma šaka-stopalo 3. stupnja nastavlja liječenje kapecitabinom, dozu je potrebno sniziti. Kada se kapecitabin i cisplatin primjenjuju u kombinaciji, ne preporučuje se primjena vitamina B6 (piridoksin) za simptomatsko liječenje ili sekundarnu profilaksu sindroma šaka-stopalo, jer postoje izvješća da se tako može smanjiti djelotvornost cisplatina.

Postoje dokazi o tome da je deksapantenol djelotvoran za profilaksu sindroma šaka-stopalo u bolesnika liječenih kapecitabinom.

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost se povezuje s fluoropirimidinskom terapijom i uključuje infarkt miokarda, anginu, disritmije, kardiogeni šok, iznenadnu smrt i elektrokardiografske promjene (uključujući vrlo rijetke slučajeve produljenja QT intervala). Nuspojave mogu biti češće u bolesnika s anamnezom koronarne bolesti. Srčane aritmije (uključujući ventrikularnu fibrilaciju, „torsade de pointes“ i bradikardiju), angina pectoris, infarkt miokarda, zatajenje srca i kardiomiopatija zabilježeni su u bolesnika koji su primali kapecitabin. Posebnu pozornost treba obratiti na bolesnike s ozbiljnom bolešću srca, aritmijama i anginom pectoris u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

Hipokalcemija ili hiperkalcemija

Tijekom liječenja kapecitabinom zabilježena je pojava hipokalcemije ili hiperkalcemije. Pozornost treba obratiti na bolesnike s već postojećom hipokalcemijom ili hiperkalcemijom (vidjeti dio 4.8).

Bolest središnjeg ili perifernog živčanog sustava

Pozornost treba obratiti na bolesnike s bolešću središnjeg ili perifernog živčanog sustava, primjerice s metastazama u mozgu ili neuropatijom (vidjeti dio 4.8).

Šećerna bolest ili poremećaji elektrolita

Pozornost treba obratiti na bolesnike sa šećernom bolešću ili poremećajem elektrolita jer se mogu pogoršati tijekom liječenja kapecitabinom.

Antikoagulacijska terapija derivatima kumarina

Tijekom ispitivanja interakcije s jednokratnom dozom varfarina uočeno je znatno povećanje površine ispod krivulje (AUC) (+57%) S-varfarina. Ovi rezultati ukazuju na interakciju, koja je vjerojatno posljedica inhibicije izoenzimskog sustava citokroma P450 2C9 kapecitabinom. U bolesnika koji istovremeno primaju kapecitabin i oralnu antikoagulacijsku terapiju derivatima kumarina nužno je pomno nadzirati antikoagulacijski odgovor (INR ili protrombinsko vrijeme) i u skladu s njim prilagoditi dozu antikoagulanasa (vidjeti dio 4.5).

Terapija brivudinom

Brivudin se ne smije primjenjivati istodobno s kapecitabinom. Nakon interakcije ova dva lijeka prijavljeni su smrtni slučajevi. Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja kapecitabinom moraju proći najmanje 4 tjedna, dok se liječenje brivudinom može započeti 24 sata nakon primjene posljednje doze kapecitabina (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Ako se brivudin slučajno primijeni u bolesnika koji se liječe kapecitabinom, potrebno je poduzeti učinkovite mjere za smanjenje toksičnosti kapecitabina. Preporučuje se bolesnike odmah hospitalizirati. Potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se spriječile sistemske infekcije i dehidracija.

Oštećenje funkcije jetre

Budući da nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, primjenu kapecitabina treba pomno pratiti u bolesnika s blago do umjereno narušenom funkcijom jetre, bez obzira na to ima li bolesnik ili ne jetrene metastaze. Primjenu kapecitabina treba prekinuti ako primjena lijeka izazove povećanje vrijednosti bilirubina $> 3,0 \times$ iznad gornje granice normale ili jetrenih aminotransferaza (ALT, AST) $> 2,5 \times$ iznad gornje granice normale. Monoterapiju kapecitabinom može se nastaviti kad vrijednosti bilirubina padnu $\leq 3,0 \times$ iznad gornje granice normale, odnosno ako jetrene aminotransferaze padnu $\leq 2,5 \times$ iznad gornje granice normale.

Oštećenje funkcije bubrega

Incidencija nuspojava 3. ili 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u usporedbi s ukupnom populacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Aktivnost DPD-a faktor je koji ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2). Stoga su bolesnici s nedostatkom DPD-a pod povećanim rizikom od toksičnosti povezane s fluoropirimidinima, uključujući npr. stomatitis, proljev, upalu sluznice, neutropeniju i neurotoksičnost. Toksičnost povezana s nedostatkom DPD-a obično se javlja tijekom prvog ciklusa liječenja ili nakon povećanja doze.

Potpun nedostatak DPD-a

Potpun nedostatak DPD-a je rijedak (ima ga 0,01-0,5 % bijelaca). Bolesnici s potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su visokom riziku od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti i ne smiju se liječiti Kapetralom (vidjeti dio 4.3).

Djelomičan nedostatak DPD-a

Procjenjuje se da djelomičan nedostatak DPD-a pogađa 3-9 % pripadnika bijele rase. Bolesnici s djelomičnim nedostatkom DPD-a imaju povećan rizik od teške, a moguće i po život opasne toksičnosti. Radi ograničavanja te toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Nedostatak DPD-a treba smatrati parametrom koji se uzima u obzir zajedno s drugim rutinskim mjerama za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može utjecati na djelotvornost liječenja. Ako ne dođe do ozbiljne toksičnosti, sljedeće doze mogu se povećati uz pažljivo praćenje.

Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a

Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije uvođenja Kapetrala, unatoč nedoumicama u pogledu optimalne metodologije testiranja prije liječenja. Potrebno je uzeti u obzir primjenjive kliničke smjernice.

Oštećena funkcija bubrega može dovesti do povišenih razina uracila u krvi s rizikom od postavljanja pogrešne dijagnoze nedostatka DPD-a u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kapecitabin je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Testiranjem na rijetke mutacije gena *DPYD* prije liječenja mogu se utvrditi bolesnici s nedostatkom DPD-a.

Četiri varijante *DPYD*-a c.1905+1G>A [poznata i kao *DPYD**2A], c.1679T>G [*DPYD**13], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 mogu uzrokovati potpuni izostanak ili smanjenje enzimске aktivnosti DPD-a. Druge rijetke varijante također mogu biti povezane s povećanim rizikom od teške ili po život opasne toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i višestruke heterozigotne mutacije u lokusu gena *DPYD* (npr. kombinacije četiri varijante s najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpun ili gotovo potpun izostanak enzimске aktivnosti DPD-a.

Bolesnici s određenim heterozigotnim varijantama gena *DPYD*-a (uključujući varijante c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) imaju povećan rizik od teške toksičnosti prilikom liječenja fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu *DPYD* u bolesnika bijele rase iznosi oko 1%, za genotip c.2846A>T učestalost iznosi 1,1%, za varijante c.1236G>A/HapB3 2,6-6,3% i c.1679T>G 0,07 - 0,1%.

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena *DPYD* u drugim populacijama osim bijelaca su ograničeni. Trenutačno se smatra da navedene četiri varijante gena *DPYD* (c.1905+1G>A,

c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) gotovo uopće nisu prisutne u populacijama afričkog (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a preporučuje se mjerenje predterapijskih plazmatskih razina uracila (U), koji je endogeni supstrat za DPD.

Povišene koncentracije uracila prije početka liječenja povezane su s povećanim rizikom od toksičnosti. Unatoč nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje znače potpun i djelomičan nedostatak DPD-a, treba smatrati da vrijednosti uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml ukazuju na djelomičan nedostatak DPD-a i da su povezane s povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da vrijednosti uracila u krvi od ≥ 150 ng/ml ukazuju na potpuni nedostatak DPD-a i da su povezane s rizikom od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti fluoropirimidina. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega razine uracila u krvi potrebno je tumačiti s oprezom (vidjeti iznad „Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a”).

Oftalmološke komplikacije

Bolesnike treba pomno nadzirati zbog moguće pojave oftalmoloških komplikacija, poput keratitisa i poremećaja rožnice, osobito ako imaju poremećaje oka u anamnezi. Liječenje poremećaja oka treba započeti prema kliničkoj potrebi.

Teške kožne reakcije

Kapetral može potaknuti razvoj teških kožnih reakcija poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize. Primjenu lijeka Kapetral potrebno je trajno obustaviti u bolesnika koji razviju tešku kožnu reakciju tijekom liječenja.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Kapetral filmom obložene tablete ne smiju se drobiti ni lomiti. U slučaju izlaganja bolesnika ili njegovatelja zdrobljenim ili prelomljenim Kapetral tabletama mogu se javiti nuspojave (vidjeti dio 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Interakcije s drugim lijekovima:

Brivudin

U literaturi je opisana klinički značajna interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-fluorouracila, tegafura), koja proizlazi iz inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze brivudinom. Ta interakcija, koja dovodi do povećanja toksičnosti fluoropirimidina, može biti smrtonosna. Stoga se brivudin ne smije primjenjivati istodobno s kapecitabinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Između završetka liječenja brivudinom i početka liječenja kapecitabinom, mora proći najmanje 4 tjedna. Liječenje brivudinom može se započeti 24 sata nakon posljednje doze kapecitabina.

Supstrati citokroma P-450 2C9

Osim s varfarinom, nisu provedena formalna ispitivanja interakcija lijekova između kapecitabina i drugih supstrata CYP 2C9. Potreban je oprez kod istodobne primjene kapecitabina i 2C9 supstrata (npr. fenitoin). Dolje također pogledajte interakciju s antikoagulantima na bazi derivata kumarina i dio 4.4.

Kumarinski antikoagulansi

Promijenjeni koagulacijski parametri i/ili krvarenje zabilježeni su u bolesnika koji su kapecitabin uzimali istodobno s kumarinskim antikoagulantima, kao što su varfarin i fenpropion. To se događa

unutar nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja kapecitabinom, a u nekoliko slučajeva unutar mjesec dana nakon prestanka liječenja kapecitabinom.

U jednom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, nakon jednokratne doze varfarina od 20 mg, liječenje kapecitabinom povećalo je AUC S-varfarina za 57% i vrijednost INR za 91%. Budući da nije bilo utjecaja na metabolizam R-varfarina, ovi rezultati ukazuju na to da kapecitabin smanjuje djelovanje izoenzima 2C9, ali ne utječe na izoenzime 1A2 i 3A4. U bolesnika koji kapecitabin uzimaju istodobno s kumarinskim antikoagulantima treba redovito pratiti promjene koagulacijskih parametara (protrombinsko vrijeme ili INR) i u skladu s time prilagoditi dozu antikoagulantima.

Fenitoin

Povišene koncentracije fenitoina u plazmi, koje su u pojedinačnim slučajevima dovele do pojave simptoma intoksikacije fenitoinom, zabilježene su tijekom istodobnog uzimanja kapecitabina i fenitoina. U bolesnika koji istovremeno uzimaju kapecitabin i fenitoin potrebno je redovito pratiti porast koncentracije fenitoina u plazmi.

Folijatna kiselina/ folna kiselina

Ispitivanje kombinirane primjene kapecitabina i folijatne kiseline pokazalo je da folijatna kiselina nema većeg utjecaja na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita. Međutim, folijatna kiselina djeluje na farmakodinamiku kapecitabina te njegova toksičnost može biti povećana folijatnom kiselinom: najveća podnošljiva doza (MTD – Maximum tolerated dose) kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a 2000 mg/m² dnevno kada se kapecitabin daje u kombinaciji s folijatnom kiselinom (30 mg oralno dvaput dnevno). Povećana toksičnost može biti važna pri prelasku s 5-FU/LV na protokole koji sadrže kapecitabin. To može biti važno i kod primjene nadomjestaka folne kiseline zbog deficijencije folata, s obzirom na sličnost između folijatne i folne kiseline.

Antacidi

Ispitivan je učinak antacida koji sadrže aluminijev hidroksid i magnezijev hidroksid na farmakokinetiku kapecitabina. Uočeno je blago povećanje koncentracije kapecitabina i jednog metabolita (5'-DFCR) u plazmi; na ostala 3 glavna metabolita (5'-DFUR, 5-FU i FBAL) nije bilo učinka.

Alopurinol

Interakcije s alopurinolom primijećene su za 5-FU, s mogućom smanjenom djelotvornošću 5-FU. Treba izbjegavati istovremenu primjenu alopurinola i kapecitabina.

Interferon alfa

MTD kapecitabina iznosila je 2000 mg/m² dnevno u kombinaciji s interferonom alfa-2a (3 MIU/m² dnevno), u usporedbi s 3000 mg/m² dnevno kada se kapecitabin primjenjivao sam.

Radioterapija

MTD kapecitabina u monoterapiji pri intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a u kombinaciji s radioterapijom kod karcinoma debelog crijeva MTD kapecitabina iznosi 2000 mg/m² dnevno pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni ili pri primjeni tijekom 5 dana od ponedjeljka do petka, uz radioterapiju u trajanju od 6 tjedana.

Oksaliplatin

Kod primjene kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom nisu uočene klinički značajne razlike u izloženosti kapecitabinu ili njegovim metabolitima, slobodnoj platini ili ukupnoj platini.

Bevacizumab

Nisu uočeni klinički značajni učinci bevacizumaba na farmakokinetičke parametre kapecitabina ili njegovih metabolita u prisutnosti oksaliplatina.

Interakcije s hranom

U svim kliničkim ispitivanjima bolesnici su bili upućeni da kapecitabin primjenjuju unutar 30 minuta nakon obroka. Budući da se postojeći podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka temelje na primjeni lijeka s hranom, preporučuje se da se kapecitabin uzima s hranom. Primjena s hranom smanjuje brzinu apsorpcije kapecitabina (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi potrebno je savjetovati da tijekom liječenja kapecitabinom izbjegavaju trudnoću.

Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja kapecitabinom, bolesnici se mora ukazati na moguće štetno djelovanje na fetus. Potrebno je primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 6 mjeseci nakon posljednje doze kapecitabina.

S obzirom na genotoksične učinke lijeka, muški bolesnici koji imaju partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon posljednje doze kapecitabina

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju kapecitabina u trudnica. Može se pretpostaviti da kapecitabin može štetiti plodu ako se primjeni u trudnica. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, primjena kapecitabina djelovala je embrioletalno i teratogeno. Ovi nalazi su očekivani učinci derivata fluoropirimidina. Kapecitabin se ne smije davati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kapecitabin u majčino mlijeko. Nisu provedena ispitivanja kako bi se ocijenio učinak kapecitabina na proizvodnju mlijeka i njegova prisutnost u majčinom mlijeku. U mlijeku mišica u fazi laktacije nađena je znatna količina kapecitabina i njegovih metabolita. Budući da mogući štetni učinci na dojenče nisu poznati, dojenje treba prekinuti dok traje liječenje kapecitabinom i još 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Ne postoje podaci o utjecaju Kapetrala na plodnost. U pivotalna ispitivanja kapecitabina žene reproduktivne dobi i muškarci uključeni su samo ako su pristali koristiti neku prihvatljivu metodu kontrole začeća kako bi izbjegli trudnoću tijekom trajanja ispitivanja i u razumnom razdoblju nakon toga.

Učinci na plodnost uočeni su u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3.).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kapecitabin malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kapecitabin može uzrokovati omaglicu, umor i mučninu.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil kapecitabina se temelji na podacima od preko 3000 bolesnika koji su liječeni kapecitabinom kao monoterapijom ili kapecitabinom kao dijelom različitih kemoterapijskih protokola, u različitim indikacijama. ukupni sigurnosni profili monoterapije kapecitabinom su usporedivi u bolesnika s metastatskom karcinomom dojke, metastatskom kolorektalnom karcinomom i u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom kolona. Vidjeti dio 5.1 radi detalja najvažnijih ispitivanja, uključujući njihov dizajn i glavne rezultate djelotvornosti.

Najčešće prijavljivane i/ili klinički značajne nuspojave povezane s liječenjem su poremećaji probavnog sustava (osobito proljev, mučnina, povraćanje, abdominalna bol, stomatitis), sindrom šaka-stopalo (palmarno-plantarna eritrodisezija), umor, astenija, anoreksija, kardiotsičnost, pogoršanje funkcije bubrega u bolesnika s prethodnim oštećenjem funkcije bubrega i tromboza/embolija.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave koje je ispitivač naveo kao moguće, vjerojatno ili slabo povezane s primjenom kapecitabina, navedene su u Tablici 4 za kapecitabin u monoterapiji i u Tablici 5 za kapecitabin u različitim kemoterapijskim protokolima u različitim indikacijama.

Za klasifikaciju nuspojava prema učestalosti koriste se sljedeće oznake: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Unutar svake od tih kategorija nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Monoterapija kapecitabinom

U tablici 4 nalazi se popis nuspojava povezanih s primjenom kapecitabina u monoterapiji koji se temelji na združenoj analizi sigurnosnih podataka iz tri glavna ispitivanja na više od 1900 bolesnika (ispitivanja M66001, SO14695 i SO14796). Nuspojave su svrstane u odgovarajuće kategorije prema ukupnoj incidenciji iz združene analize.

Tablica 4 Sažetak povezanih nuspojava prijavljenih u bolesnika koji su liječeni kapecitabinom kao monoterapijom

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju od medicinskog značaja</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	Infekcija herpes virusom, nazofaringitis, infekcija donjih dišnih puteva	sepsa, infekcija mokraćnog sustava, celulitis, tonzilitis, upala ždrijela, oralna kandidijaza, influenza, gastroenteritis, gljivična infekcija, infekcija, apsces zuba	
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	-	-	lipom	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	-	neutropenija, anemija	febrilna neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija, povišen INR/produljeno protrombinsko vrijeme	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	-	-	preosjetljivost	angioedem (rijetko)

Organski sustav	Vrlo često Svi stupnjevi	Često Svi stupnjevi	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju od medicinskog značaja</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	anoreksija	dehidracija, smanjenje tjelesne težine	dijabetes, hipokalemija, poremećaj apetita, malnutricija, hipertrigliceridemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	nesanica, depresija	stanje smetenosti, napad panike, depresivno raspoloženje, smanjeni libido	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	-	glavobolja, letargija, omaglica, parestezija, disgeuzija	afazija, poremećaj pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, poremećaji osjeta, periferna neuropatija	toksična leukoencefalopatija (vrlo rijetko)
<i>Poremećaji oka</i>	-	pojačano suzenje, konjunktivitis, nadražaj očiju	smanjena oština vida, diplopija	stenoza lakrimalnog kanala (rijetko), poremećaji rožnice (rijetko), keratitis (rijetko), <i>keratitis punctata</i> (rijetko)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	-	vertoglavica, bol u uhu	
<i>Srčani poremećaji</i>	-	-	nestabilna angina, angina pektoris, ishemijski miokardni infarkt, fibrilacija atrijske, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije	fibrilacija ventrikula (rijetko), produljenje QT intervala (rijetko), <i>Torsade de pointes</i> (rijetko), bradikardija, vazospazam (rijetko)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	-	tromboflebitis	duboka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, navale vrućine, periferna hladnoća	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja</i>	-	dispneja, epistaksa, kašalj, rinoreja	plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza, astma, dispneja pri naporu	

Organski sustav	Vrlo često Svi stupnjevi	Često Svi stupnjevi	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju od medicinskog značaja</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	proljev, povraćanje, mučnina, stomatitis, abdominalna bol	gastrointestinalno krvarenje, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, flatulencija, suha usta	opstrukcija crijeva, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bol u donjem dijelu abdomena, ezofagitis, nelagoda u abdomenu, gastroezofagealni refluks, kolitis, krv u stolici	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	-	hiperbilirubinemija, abnormalnosti u testovima jetrene funkcije	žutica	zatajenje jetre (rijetko), kolestatski hepatitis (rijetko)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije**	osip, alopecija, eritem, suha koža, svrbež, hiperpigmentacija kože, makularni osip, ljuštenje kože, dermatitis, poremećaj pigmentacije, promjene na noktima	mjehurići na koži, vried kože, osip, urtikarija, reakcija fotoosjetljivosti, palmarni eritem, oticanje lica, purpura, sindrom radijacijskog dermatitisa („radiation recall“)	kožni lupus eritematosus (rijetko), teške kožne reakcije poput Stevens-Johnsonova sindroma i toksične epidermalne nekrolize (vrlo rijetko) (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	-	bol u ekstremitetima, bol u leđima, artralgiya	oticanje zglobova, bol u kostima, bol u licu, ukočenost mišića i zglobova, mišićna slabost	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	-	-	hidronefroza, urinarna inkontinencija, hematurija, noćno mokrenje, porast vrijednosti kreatinina u krvi	
<i>Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki</i>	-	-	vaginalno krvarenje	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu</i>	umor, astenija	vrućica, periferni edem, malaksalost, bol u prsištu	edemi, zimica, bolest nalik gripi, tresavica, povišena tjelesna temperatura	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Manje često <i>Teške i/ili po život opasne (stupanj 3 do 4) ili one koje se smatraju od medicinskog značaja</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>primjene</i>				

**Na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, perzistirajući ili težak sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije može naposljetku dovesti do gubitka otisaka prstiju (vidjeti dio 4.4.).

Kapecitabin u kombiniranom liječenju:

U Tablici 5 nalazi se popis nuspojava povezanih s primjenom kapecitabina u različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama, koji se temelji na sigurnosnim podacima dobivenim od više od 3000 bolesnika. Nuspojave su svrstane u odgovarajuće kategorije učestalosti (vrlo često ili često) prema najvećoj incidenciji primijećenoj u bilo kojem od glavnih ispitivanja i navedene su samo ako su dodatno primijećene uz one već zabilježene pri monoterapiji kapecitabinom, ili ako je njihova učestalost veća u usporedbi s onom pri monoterapiji kapecitabinom (vidjeti Tablicu 4). Manje česte nuspojave koje su prijavljene uz kapecitabin u kombiniranoj terapiji su u skladu s nuspojavama prijavljenima pri monoterapiji kapecitabinom ili prijavljenima pri monoterapiji lijekom koji se može primjenjivati u kombinaciji s kapecitabinom (u literaturi i/ili odgovarajućim sažecima opisa svojstava lijeka).

Neke od nuspojava su reakcije koje se često viđaju pri primjeni kombinacijskog lijeka (npr. periferna senzorna neuropatija uz docetaksel ili oksaliplatinu, hipertenzija kod bevacizumaba); ipak pogoršanje istih zbog primjene kapecitabina se ne može isključiti.

Tablica 5 Sažetak povezanih nuspojava prijavljenih u bolesnika liječenih kapecitabinom u kombiniranom liječenju, a koje su dodatno primijećene uz one već zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili su se javljale većom učestalošću od onih kod monoterapije kapecitabinom.

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	herpes zoster, infekcija mokraćnog sustava, oralna kandidijaza, infekcija gornjeg dišnog sustava, rinitis, gripa, ⁺ infekcija, oralni herpes	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	⁺ neutropenija, ⁺ leukopenija, ⁺ anemija, ⁺ febrilna neutropenija, trombocitopenija	depresija koštane srži, ⁺ febrilna neutropenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	-	preosjetljivost	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	smanjeni apetit	hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezija, hipokalcemija, hiperglikemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	poremećaji spavanja, anksioznost	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	parestezija i disestezija, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, disgeuzija, glavobolja	neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosjetljivosti, hipoestezija	
<i>Poremećaji oka</i>	pojačano suzenje	poremećaji vida, suhoća oka, bol u oku, oštećenje vida, zamagljen vid	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	tinitus, oslabljen sluh	
<i>Srčani poremećaji</i>	-	fibrilacija atrija, ishemija/infarkt miokarda	
<i>Krvožilni poremećaji</i>	edem donjih ekstremiteta, hipertenzija, + embolija i tromboza	crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija, hipertenzivna kriza, navale vrućine, flebitis	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	grlobolja, disestezija ždrijela	štucavica, faringolaringealna bol, disfonija	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, dispepsija	krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, ulceracije usne šupljine, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u usnoj šupljini, disfagija, rektalno krvarenje, bol u donjem dijelu abdomena, oralna disestezija, oralna parestezija, oralna hipoestezija, neugodan osjećaj u abdomenu	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	-	poremećena funkcija jetre	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	alopecija, promjene na noktima	hiperhidroza, eritematozni osip, urtikarija, noćno znojenje	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog</i>	mijalgija, artralgija, bol u ekstremitetima	bol u čeljusti, spazmi mišića, trismus,	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>tkiva</i>		slabost mišića	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	-	hematurija, proteinurija, snižen klirens kreatinina, dizurija	Akutno zatajenje bubrega kao posljedica dehidracije (rijetko)
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	hiperpireksija, slabost, *letargija, osjetljivost na promjene temperature okoline	upala sluznica, bol u ekstremitetima, bol, zimica, bol u prsištu, bolest nalik gripi, vrućica, reakcije na infuziju, reakcije na mjestu injiciranja, bol na mjestu davanja infuzije, bol na mjestu injiciranja	
<i>Ozljede, trovanja i Proceduralne komplikacije</i>	-	kontuzija	

+ Za svaki pojam učestalost se temeljila na nuspojavama svih stupnjeva. Za pojmove označene s „+“ učestalost se temeljila na nuspojavama stupnja 3-4. Nuspojave su svrstane prema najvećoj incidenciji zabilježenoj u bilo kojem od glavnih ispitivanja kombinacijske terapije.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom šaka-stopalo (vidjeti dio 4.4):

Za dozu kapecitabina od 1250 mg/m² primjenjenu dvaput dnevno od 1. do 14. dana ciklusa svaka 3 tjedna, učestalost od 53% do 60% svih stupnjeva sindroma šaka-stopalo uočena je u ispitivanjima monoterapije kapecitabinom (obuhvaća ispitivanja adjuvantne terapije u bolesnika s karcinomom kolona, liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom i liječenja karcinoma dojke), a učestalost od 63% uočena je u skupini liječenoj kombinacijskim protokolom kapecitabin/docetaksel za liječenje metastatskog karcinoma dojke. Za dozu kapecitabina od 1000 mg/m² primjenjenu dvaput dnevno od 1. do 14. dana ciklusa svaka 3 tjedna, učestalost od 22% do 30% svih stupnjeva sindroma šaka-stopalo uočena je u ispitivanjima kombinirane terapije kapecitabinom.

Meta-analiza 14 kliničkih ispitivanja s podacima od više od 4700 bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom ili kapecitabinom u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama (karcinom kolona, kolorektalni karcinom, karcinom želuca i karcinom dojke) pokazala je da se sindrom šaka-stopalo (svi stupnjevi) razvio u 2066 (43%) bolesnika nakon srednjeg vremena od 239 [95% CI 201, 288] dana od početka liječenja s kapecitabinom. U svim ispitivanjima zajedno, sljedeće su kovarijate bile statistički značajno povezane s povećanim rizikom za razvoj sindroma šaka-stopalo: povišena početna doza kapecitabina (u gramima), snižena kumulativna doza kapecitabina (0,1*kg), povećanje intenziteta relativne doze u prvih šest tjedana, produljenje liječenja u ispitivanju (tjedni), starija životna dob (u intervalima od 10 godina), ženski spol i dobar ECOG status na početku liječenja (0 nasuprot ≥ 1).

Proljev (vidjeti dio 4.4):

Kapecitabin može inducirati pojavu proljeva, što je uočeno u najviše 50% bolesnika.

Rezultati meta-analize 14 kliničkih ispitivanja s podacima od više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom su pokazali da su u svim ispitivanjima zajedno, sljedeće kovarijate bile statistički značajno povezane s povećanim rizikom za pojavu proljeva: povišena početna doza kapecitabina (u gramima), produljenje liječenja u ispitivanju (tjedni), starija životna dob (u intervalima od 10 godina) i

ženski spol. Sljedeće kovarijate bile su statistički značajno povezane sa smanjenim rizikom od pojave proljeva: povišena kumulativna doza kapecitabina (0,1*kg) i povećanje intenziteta relativne doze u prvih šest tjedana.

Kardiotoksičnost (vidjeti dio 4.4):

Uz nuspojave opisane u Tablicama 4 i 5, sljedeće nuspojave s incidencijom manjom od 0,1% bile su povezane s primjenom kapecitabina kao monoterapije, temeljeno na analizi združenih podataka o kliničkoj sigurnosti primjene iz 7 kliničkih ispitivanja na 949 bolesnika (2 klinička ispitivanja faze III i 5 faze II, u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom i metastatskim karcinomom dojke): kardiomiopatija, zatajenje srca, iznenadna smrt i ventrikularne ekstrasistole.

Encefalopatija

Uz nuspojave opisane u Tablicama 4 i 5, te temeljeno na gore navedenoj analizi združenih podataka o kliničkoj sigurnosti primjene iz 7 kliničkih ispitivanja, encefalopatija je također bila povezana s primjenom kapecitabina kao monoterapije, s incidencijom manjom od 0,1%.

Izlaganje zdrobljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina

Prilikom izlaganja zdrobljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina prijavljene su sljedeće nuspojave: iritacija oka, oticanje oka, kožni osip, glavobolja, parestezija, proljev, mučnina, iritacija želuca i povraćanje.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (vidjeti dio 4.2):

Analiza podataka o sigurnosti primjene u bolesnika u dobi od 60 godina i više liječenih kapecitabinom kao monoterapijom i analiza bolesnika liječenih kombinacijom kapecitabina i docetaksela, pokazala je povećanje incidencije nuspojava stupnja 3 i 4 povezanih s liječenjem i ozbiljnih nuspojava povezanih s liječenjem, u usporedbi s bolesnicima mlađim od 60 godina. Bolesnici u dobi od 60 godina i više koji su liječeni kombinacijom kapecitabina i docetaksela češće su prekidali liječenje zbog nuspojava u usporedbi s bolesnicima mlađim od 60 godina.

Rezultati meta-analize 14 kliničkih ispitivanja s podacima od više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom pokazali su da je u svim ispitivanjima zajedno, starija životna dob (u intervalima od 10 godina) bila statistički značajno povezana s povećanim rizikom za razvoj sindroma šaka-stopalo i proljeva te smanjenim rizikom od razvoja neutropenije.

Spol

Rezultati meta-analize 14 kliničkih ispitivanja s podacima od više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom, pokazali su da je u svim ispitivanjima zajedno ženski spol bio statistički značajno povezan s povećanim rizikom za razvoj sindroma šaka-stopalo i proljeva te sa smanjenim rizikom od razvoja neutropenije.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, i 5.2):

Analiza sigurnosnih podataka u bolesnika liječenih kapecitabinom kao monoterapijom (kolorektalni karcinom) s postojećim oštećenjem funkcije bubrega, pokazala je veću incidenciju s terapijom povezanih nuspojava stupnja 3 i 4 u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega (36% u bolesnika bez oštećenja funkcije bubrega n=268, nasuprot 41% kod blagog oštećenja funkcije bubrega n=257, odnosno 54% kod umjerenog oštećenja funkcije bubrega n=59) (vidjeti dio 5.2). Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su povećanu stopu sniženja doze (44%) nasuprot 33% i 32% u bolesnika bez oštećenja ili s blagim oštećenjem funkcije bubrega i češće su prekidali terapiju (21% tijekom prva dva ciklusa) nasuprot 5% i 8% u bolesnika bez oštećenja ili s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Akutno predoziranje očituje se mučninom, povraćanjem, proljevom, mukozitisom, gastrointestinalnom iritacijom i krvarenjem te depresijom koštane srži. Liječenje predoziranja uključuje sve uobičajene terapijske i potporne medicinske intervencije koje su usmjerene prema uklanjanju postojećih kliničkih simptoma i prevenciji mogućih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: citostatik (antimetabolit), ATK oznaka: L01BC06

Kapecitabin je necitotoksični fluoropirimidin karbamat, koji djeluje kao oralno primijenjeni prekursor citotoksične čestice 5-fluorouracila (5-FU). Kapecitabin se aktivira u nekoliko enzimskih koraka (vidjeti dio 5.2.). Enzim uključen u završnu konverziju u 5-FU, timidin fosforilaza (ThyPase), nađen je u tumorskom tkivu, ali i u zdravim tkivima, iako obično u nižim razinama. Na ksenografskim modelima humanog karcinoma, kapecitabin je pokazao sinergističko djelovanje u kombinaciji s docetakselom, što se može dovesti u vezu s povećanjem aktivnosti timidin fosforilaze uzrokovane docetakselom.

Postoje dokazi da u anaboličkom putu metabolizam 5-fluorouracila blokira reakciju metilacije deoksiuridilne kiseline u timidilnu kiselinu, interferirajući tako sa sintezom deoksiribonukleinske kiseline (DNK).

Ugradnja 5-fluorouracila također dovodi do inhibicije sinteze RNK i proteina. Budući da su DNK i RNK nužne za diobu i rast stanice, učinak 5-fluorouracila može biti stvaranje nedostatka timidina, što izaziva poremećaj rasta i smrt stanice. Učinci gubitka DNK i RNK najuočljiviji su na onim stanicama koje se najbrže dijele i koje brže metaboliziraju 5-FU.

Karcinom kolona i kolorektalni karcinom:

Monoterapija kapecitabinom u adjuvantnom liječenju karcinoma kolona

Podaci iz jednog multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) podržavaju primjenu kapecitabina u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom kolona (ispitivanje XACT; M66001). U tom ispitivanju 1987 bolesnika je randomizirano u skupinu liječenu kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno kroz 2 tjedna nakon čega slijedi jednodnevna stanka, ciklusi u 3-tjednim intervalima u trajanju od 24 tjedna) ili u skupinu liječenu s 5-fluorouracilom i leukovorinom (režim klinike Mayo: 20 mg/m² leukovorina i.v., potom 425 mg/m² 5-fluorouracila i.v. u bolusu, od prvog do petog dana, svakih 28 dana u trajanju od 24 tjedna). Kapecitabin je bio najmanje ekvivalentan intravenski primijenjenom 5-FU/LV u preživljenju bez znakova bolesti u populaciji prema planu ispitivanja (omjer rizika 0,92; 95% CI 0,80-1,06). U cjelokupnoj randomiziranoj populaciji, testovi za utvrđivanje razlike između kapecitabina i 5-FU/LV u preživljenju bez znakova bolesti i ukupnom preživljenju pokazali su omjere rizika od 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; p = 0,068), odnosno 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; p = 0,060). Medijan vremena praćenja u vrijeme analize bilo je 6,9 godina. Multivarijantna Cox analiza pokazala je superiornost kapecitabina u odnosu na primjenu 5-FU/LV u bolusu. Sljedeći čimbenici bili su prethodno specificirani u planu statističke analize za uključivanje u model: dob, vrijeme od kirurškog zahvata do randomizacije, spol, početna razina CEA (karcinoembrionalni antigen), status limfnih čvorova na početku i zemlja porijekla. U cjelokupnoj randomiziranoj populaciji, kapecitabin se je pokazao superiornijim u odnosu na 5-FU/LV

u preživljenju bez znakova bolesti (omjer rizika 0,849; 95% CI: 0,739 – 0,976; p = 0,0212), kao i u ukupnom preživljenju (omjer hazarda/ugroženosti 0,828; 95% CI: 0,705 – 0,971; p = 0,0203).

Kombinirana terapija u adjuvantnom liječenju karcinoma debelog crijeva

Podaci iz jednog multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s karcinomom debelog crijeva stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom kolona (ispitivanje NO16968). U tom ispitivanju, 944 bolesnika je randomizirano u skupinu liječenu kapecitabinom u 3-tjednim ciklusima u trajanju od 24 tjedna (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi jednotjedna stanka) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m² intravenskom infuzijom tijekom 2 sata 1. dana ciklusa, svaka 3 tjedna); 942 bolesnika je randomizirano u skupinu liječenu 5-fluorouracilom i leukovorinom u bolusu. Primarnom analizom preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje, XELOX se je pokazao značajno superiornijim u odnosu na 5-FU/LV (omjer rizika=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Trogodišnja stopa preživljenja bez znakova bolesti bila je 71% za XELOX nasuprot 67% za 5-FU/LV. Analiza za sekundarne mjere ishoda ispitivanja, preživljenje bez znakova povrata bolesti, potvrđuje te rezultate s omjerom rizika od 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) za XELOX u odnosu na 5-FU/LV. XELOX je pokazao trend prema poboljšanju ukupnog preživljenja uz omjer rizika od 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), što znači 13% smanjenje rizika od smrti. Petogodišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 78% za XELOX nasuprot 74% za 5-FU/LV. Podaci o djelotvornosti temelje se na srednjem vremenu praćenja od 59 mjeseci za ukupno preživljenje i 57 mjeseci za preživljenje bez znakova bolesti. Stopa prekida terapije zbog nuspojava bila je viša u skupini koja je primala XELOX protokol (21%) u usporedbi sa skupinom koja je primala 5-FU/LV monoterapiju (9%) u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje.

Monoterapija kapecitabinom u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci dobiveni iz dva jednako oblikovana, multicentrična, randomizirana i kontrolirana klinička ispitivanja faze III (SO14695; SO14796) podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tim je ispitivanjima 603 bolesnika randomizirano u skupinu liječenu kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedio 1 tjedan stanke, u ciklusima od 3 tjedna), a 604 bolesnika randomizirano je u skupinu liječenu s 5-fluorouracilom i leukovorinom (Mayo protokol: 20 mg/m² leukovorina i.v. i zatim 425 mg/m² 5-fluorouracila i.v. u bolusu, od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupni objektivni odgovor na terapiju u cijeloj randomiziranoj populaciji (prema procjeni ispitivača) bio je 25,7% (kapecitabin) nasuprot 16,7% (Mayo protokol); p < 0,0002. Srednje vrijeme do progresije bolesti bilo je 140 dana (kapecitabin) u odnosu na 144 dana (Mayo protokol). Srednje preživljenje je bilo 392 dana (kapecitabin) u odnosu na 391 dan (Mayo protokol). Za sada nema podataka o usporedbi monoterapije kapecitabinom i kombinirane terapije u prvoj liniji liječenja kolorektalnoga karcinoma.

Kombinirana terapija u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO 16966) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom ili s oksaliplatinom i bevacizumabom u prvoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ispitivanje se je sastojalo od dva dijela: prvog (inicijalnog) dijela u kojem je 634 bolesnika bilo randomizirano u dvije terapijske skupine: jedna skupina primala je XELOX protokol, a druga FOLFOX-4 protokol, i naknadnog 2x2 faktorijalnog dijela u kojem je 1401 bolesnik randomiziran u jednu od četiri različite terapijske skupine: XELOX i placebo, FOLFOX-4 i placebo, XELOX i bevacizumab te FOLFOX-4 i bevacizumab. Protokoli liječenja su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6 Protokoli liječenja u ispitivanju NO16966 (mCRC)

	Liječenje	Početna doza	Raspored
--	-----------	--------------	----------

FOLFOX-4 ili FOLFOX-4+ bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m ² i.v./2 sata	oksaliplatin 1. dan, svaka dva tjedna leukovorin 1. i 2. dan, svaka dva tjedna 5-fluorouracil i.v. bolus/infuzija 1. i 2. dan, svaka dva tjedna
	leukovorin	200 mg/m ² i.v./2 sata	
	5-fluorouracil	400 mg/m ² i.v. bolus, nakon kojeg slijedi 600 mg/m ² i.v./22 sata	
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg i.v./30-90 min	1. dan, prije FOLFOX-4 protokola, svaka dva tjedna
XELOX ili XELOX+ bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² i.v./2 sata	oksaliplatin 1. dan, svaka tri tjedna kapecitabin oralno dvaput dnevno tijekom dva tjedna (nakon čega slijedi jedan tjedan stanke)
	kapecitabin	1000 mg/m ² oralno dvaput dnevno	
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg i.v. 30-90 min	1. dan, prije XELOX protokola, svaka tri tjedna
5-fluorouracil: i.v. bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Utvrđeno je da liječenje XELOX protokolom nije manje učinkovito u odnosu na liječenje FOLFOX-4 protokolom kad se uspoređuje preživljenje bez progresije bolesti u populaciji pogodnih bolesnika i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti Tablicu 7). Rezultati ispitivanja također pokazuju da je XELOX protokol ekvivalentan FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 7). Usporedba XELOX protokola s bevacizumabom u odnosu na FOLFOX-4 protokol s bevacizumabom bila je unaprijed definirana istraživačka analiza. Kod usporedbe tih liječenih podgrupa, XELOX protokol s bevacizumabom bio je sličan FOLFOX-4 protokolu s bevacizumabom u pogledu preživljenja bez progresije bolesti (omjer hazardai 1,01; 97,5% CI 0,84-1,22). Medijan vremena praćenja u vrijeme primarnih analiza u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bilo je 1,5 godina; podaci iz analiza nakon još jedne dodatne godine praćenja također su sadržani u Tablici 7. No, analiza preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja nije potvrdila rezultate općenite analize preživljenja bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja: omjer rizika XELOX protokola u odnosu na FOLFOX-4 protokol iznosio je 1,24 s 97,5% CI 1,07-1,44. Iako analize osjetljivosti pokazuju da razlike u rasporedu protokola i odabiru vremena za procjenu tumorskog učinka utječu na analizu preživljenja bez progresije bolesti tijekom liječenja, potpuno objašnjenje tog rezultata nije poznato.

Tablica 7 Ključni rezultati djelotvornosti iz analize o neinferiornosti u ispitivanju NO16966

PRIMARNA ANALIZA			
XELOX / XELOX + P / XELOX + BV (EPP*: N = 967; ITT**: N = 1017)		FOLFOX-4 / FOLFOX-4 + P / FOLFOX-4 + BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1017)	
Populacija	Srednje vrijeme do pojave događaja (dani)		omjer rizika (97,5% CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
EPP	241	259	1,05 (0,94;0,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93;1,16)
Parametar: ukupno preživljenje			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1.14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)

DODATNA GODINA PRAĆENJA			
Populacija	Srednje vrijeme do pojave događaja (dani)		omjer rizika (97,5% CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Parametar: ukupno preživljenje			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP = populacija pogodnih bolesnika; **ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje

U randomiziranom kontroliranom ispitivanju faze III (CAIRO) ispitivani su učinci primjene kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m² u trajanju od 2 tjedna, svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 820 bolesnika randomizirano je kako bi primalo sekvencijsku terapiju (n=410) ili kombiniranu terapiju (n=410). Sekvencijska terapija se sastojala od liječenja kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) kao prvom linijom liječenja, irinotekanom (350 mg/m² 1. dan) u drugoj liniji i kombinacijom kapecitabina (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) i oksaliplatina (130 mg/m² 1. dan) u trećoj liniji liječenja. Kombinirana terapija se je sastojala od liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) u kombinaciji s irinotekanom (250 mg/m² 1. dan) (XELIRI protokol) u prvoj liniji liječenja te od liječenja kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) i oksaliplatinom (130 mg/m² 1. dan) u drugoj liniji liječenja. Svi ciklusi liječenja su primjenjivani u intervalima od 3 tjedna. U prvoj liniji liječenja srednje vrijeme preživljenja bez progresije bolesti u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bilo je 5,8 mjeseci (95% CI 5,1 – 6,2 mjeseci) za monoterapiju kapecitabinom i 7,8 mjeseci (95% CI 7,0- 8,3 mjeseci; p = 0,0002) za XELIRI protokol. Međutim, ovo je bilo povezano s povećanom incidencijom gastrointestinalne toksičnosti i neutropenije tijekom prvolinijskog liječenja XELIRI protokolom (26% uz XELIRI protokol i 11% kod prvolinijskog liječenja kapecitabinom).

XELIRI protokol uspoređen je s kombinacijom 5-FU + irinotekan (FOLFIRI protokol) u tri randomizirana ispitivanja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. XELIRI protokol obuhvaćao je primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m² dvaput dnevno od 1. do 14. dana trodnevnog ciklusa u kombinaciji s irinotekanom u dozi od 250 mg/m² 1. dana. U najvećem su ispitivanju (BICC-C) bolesnici randomizirani da otvoreno primaju FOLFIRI protokol (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) ili XELIRI protokol (n=141), a dodatno su randomizirani na dvostruko slijepo liječenje celekoksibom ili placebo. Medijan PFS-a iznosio je 7,6 mjeseci za FOLFIRI, 5,9 mjeseci za mIFL (p=0,004 za usporedbu s FOLFIRI protokolom) i 5,8 mjeseci za XELIRI (p=0,015). Medijan OS-a bio je 23,1 mjesec za FOLFIRI, 17,6 mjeseci za mIFL (p=0,09) te 18,9 mjeseci za XELIRI (p=0,27). U bolesnika liječenih XELIRI protokolom zabilježena je znatno veća gastrointestinalna toksičnost u usporedbi s FOLFIRI protokolom (proljevo u 48% bolesnika koji su primali XELIRI i 14% onih koji su primali FOLFIRI).

U ispitivanju EORTC bolesnici su randomizirani da otvoreno primaju protokole FOLFIRI (n=41) ili XELIRI (n=44) te dodatno randomizirani na dvostruko slijepo liječenje celekoksibom ili placebo. Medijani preživljenja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljenja (OS) bili su kraći kod primjene XELIRI protokola u odnosu na FOLFIRI (PFS 5,9 naspram 9,6 mjeseci, a OS 14,8 naspram 19,9 mjeseci), a uz to su prijavljene znatno veće stope proljeva u bolesnika koji su primali XELIRI protokol (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

U ispitivanju koje su objavili Skof i sur., bolesnici su randomizirani da primaju protokole FOLFIRI ili XELIRI. Ukupna stopa odgovora iznosila je 49% u skupini koja je primala XELIRI protokol i 48% u skupini koja je primala FOLFIRI protokol (p=0,76). Na kraju liječenja 37% bolesnika koji su primali XELIRI i 26% bolesnika koji su primali FOLFIRI nisu imali znakova bolesti (p=0,56). Toksičnost je

bila podjednaka kod oba režima liječenja, uz izuzetak neutropenije koja je prijavljena češće u bolesnika liječenih FOLFIRI protokolom.

Montagnani i sur. iskoristili su rezultate triju gore navedenih ispitivanja kako bi proveli sveukupnu analizu randomiziranih ispitivanja u kojima se uspoređivala primjena protokola FOLFIRI i XELIRI u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma. Liječenje protokolom FOLFIRI povezano je sa značajnim smanjenjem rizika od progresije bolesti (HR: 0,76; 95% CI: 0,62-0,95; $p < 0,01$), što je dijelom posljedica slabe podnošljivosti XELIRI protokola.

Podaci iz randomiziranog kliničkog ispitivanja (Souglakos i sur., 2012) u kojem se uspoređivalo liječenje protokolom FOLFIRI i bevacizumabom s protokolom XELIRI i bevacizumabom nisu pokazali značajne razlike u PFS-u i OS-u između ta dva režima liječenja. Bolesnici su randomizirani da primaju ili FOLFIRI + bevacizumab (skupina A, $n=167$) ili XELIRI + bevacizumab (skupina B, $n=166$). U skupini B je XELIRI protokol obuhvaćao primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 14 dana uz primjenu irinotekana u dozi od 250 mg/m^2 1. dana. Medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosio je 10,0 mjeseci za FOLFIRI-Bev i 8,9 mjeseci za XELIRI-Bev ($p=0,64$), medijan ukupnog preživljenja 25,7 odnosno 27,5 mjeseci ($p=0,55$), a stope odgovora 45,5% odnosno 39,8% ($p=0,32$). Bolesnici liječeni protokolom XELIRI i bevacizumabom prijavili su značajno veću incidenciju proljeva, febrilne neutropenije i sindroma šaka-stopalo nego bolesnici koji su primali FOLFIRI i bevacizumab, uz značajno više odgoda liječenja, smanjenja doze i prekida liječenja.

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) podržavaju primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m^2 u trajanju od 2 tjedna, svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom, kao prve linije liječenja u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 120 bolesnika randomizirano je u skupinu za liječenje s kapecitabinom u kombinaciji s irinotekanom (XELIRI protokol) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m^2 dvaput dnevno u trajanju od dva tjedna, nakon čega slijedi stanica od 7 dana), irinotekan (200 mg/m^2 kao infuzija u trajanju od 30 minuta 1. dan, svaka 3 tjedna) i bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dan, svaka 3 tjedna); ukupno je 127 bolesnika randomizirano u skupinu za liječenje kapecitabinom u kombinaciji s oksaliplatinom i bevacizumabom: kapecitabin (1000 mg/m^2 dvaput dnevno u trajanju od dva tjedna, nakon čega slijedi stanica od 7 dana), oksaliplatin (130 mg/m^2 kao infuzija u trajanju od 2 sata 1. dan, svaka 3 tjedna) i bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dan, svaka 3 tjedna). Odgovori na liječenje nakon razdoblja praćenja studijske populacije u srednjem trajanju od 26,2 mjeseca prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8 Ključni podaci o djelotvornosti ispitivanja AIO KRK

	XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)	Modificiran XELIRI + bevacizumab (ITT: N= 120)	Omjer hazarda 95% CI P-vrijednost
Preživljenje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
Medijan preživljenja bez progresije bolesti			
ITT	10,4 mjeseca	12,1 mjesec	0,93
95% CI	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 – 1,07 P=0,30
Medijan ukupnog preživljenja			
ITT	24,4 mjeseca	25,5 mjeseci	0,90
95% CI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 P=0,45

Kombinirana terapija u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III (NO16967) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma. U tom je ispitivanju 627 bolesnika s metastatskim kolorektalnim

karcinomom, koji su prethodno liječeni irinotekanom u kombinaciji s fluoropirimidinom u prvoj liniji liječenja, randomizirano u skupine liječene XELOX protokolom ili FOLFOX-4 protokolom. Raspored primjene lijekova za XELOX protokol i FOLFOX-4 protokol (bez dodatka placeba ili bevacizumaba) prikazan je u Tablici 6. Rezultati su pokazali da XELOX protokol nije manje djelotvoran od FOLFOX-4 protokola u pogledu preživljenja bez progresije bolesti u populaciji po protokolu i populaciji bolesnika predviđenih za liječenje (vidjeti Tablicu 9). Rezultati također pokazuju da je XELOX protokol ekvivalentan FOLFOX-4 protokolu u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 9). Medijan praćenja u trenutku primarnih analiza u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bilo je 2,1 godinu; podaci iz analiza nakon dodatnih 6 mjeseci praćenja također su sadržani u Tablici 9.

Tablica 9 Ključni rezultati djelotvornosti iz analize neinferiornosti u ispitivanju NO 16967

PRIMARNA ANALIZA			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Populacija	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda
			(95% CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametar: ukupno preživljenje			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
DODATNIH 6 MJESECI PRAĆENJA			
Populacija	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda
			(95% CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametar: ukupno preživljenje			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP = populacija po protokolu; **ITT = populacija bolesnika predviđenih za liječenje

Uznappedovali karcinom želuca:

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca (ML17032). U tom je ispitivanju 160 bolesnika randomizirano u skupinu liječenu kapecitabinom (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi stanka od 7 dana) i cisplatinom (80 mg/m² u obliku dvosatne infuzije svaka tri tjedna). Ukupno 156 bolesnika randomizirano je u skupinu liječenu s 5-fluorouracilom (800 mg/m² dnevno, kontinuirana infuzija od 1. do 5. dana svaka tri tjedna) i cisplatinom (80 mg/m² u obliku dvosatne infuzije 1. dan, svaka tri tjedna). Kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom nije bio inferiorniji od kombinacije 5-FU i cisplatina s obzirom na preživljenje bez znakova progresije bolesti u analizi prema planu ispitivanja (omjer rizika 0,81; 95% CI 0,63-1,04). Medijan preživljenja bez znakova progresije bolesti bilo je 5,6 mjeseci (kapecitabin + cisplatin) u odnosu na 5,0 mjeseci (5-FU + cisplatin). Omjer rizika za trajanje preživljenja (ukupno preživljenje) bio je sličan omjeru rizika preživljenja bez progresije bolesti (omjer rizika 0,85; 95% CI 0,64-1,13). Medijan preživljenja bilo je 10,5 mjeseci (kapecitabin + cisplatin) u odnosu na 9,3 mjeseca (5-FU + cisplatin).

Podaci iz randomiziranog, multicentričnog kliničkog ispitivanja faze III provedenog radi usporedbe kapecitabina s 5-fluorouracilom i oksaliplatinom s cisplatinom u bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca (REAL-2). U tom je ispitivanju 1002 bolesnika randomizirano u faktorijskom dizajnu 2x2 u jednu od sljedeće četiri skupine:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dan, svaka 3 tjedna), cisplatin (60 mg/m² kao dvosatna infuzija 1. dan, svaka 3 tjedna) i 5-FU (200 mg/m² dnevno u obliku kontinuirane infuzije putem centralnog venskog katetera)
- ECX: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dan, svaka 3 tjedna), cisplatin (60 mg/m² kao dvosatna infuzija 1. dan, svaka 3 tjedna) i kapecitabin (625 mg/m² dvaput dnevno, kontinuirano)
- EOF: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dan, svaka 3 tjedna), oksaliplatin (130 mg/m² kao dvosatna infuzija 1. dan, svaka 3 tjedna) i 5-FU (200 mg/m² dnevno u obliku kontinuirane infuzije putem centralnog venskog katetera)
- EOX: epirubicin (50 mg/m² kao bolus 1. dan, svaka 3 tjedna), oksaliplatin (130 mg/m² kao dvosatna infuzija 1. dan, svaka 3 tjedna) i kapecitabin (625 mg/m² dvaput dnevno, kontinuirano)

Analize osnovnih parametara djelotvornosti u populaciji prema protokolu pokazale su da liječenje kapecitabinom u usporedbi s protokolima koji sadrže 5-FU (omjer rizika 0,86; 95% CI 0,8-0,99) i liječenje oksaliplatinom u usporedbi s protokolima koji sadrže cisplatin (omjer rizika 0,92; 95% CI 0,80-1,1) nije lošije u pogledu ukupnog preživljenja. Medijan ukupnog preživljenja bilo je 10,9 mjeseci za protokole koji sadrže kapecitabin i 9,6 mjeseci za protokole koji sadrže 5-FU. Medijan ukupnog preživljenja bilo je 10,0 mjeseci za protokole koji sadrže cisplatin i 10,4 mjeseca za protokole koji sadrže oksaliplatin.

Kapecitabin je također, u kombinaciji s oksaliplatinom, bio primjenjivan u liječenju uznapredovalog karcinoma želuca. Ispitivanja s kapecitabinom u monoterapiji pokazuju da kapecitabin ima učinak na uznapredovali karcinom želuca.

Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i uznapredovali karcinom želuca: meta-analiza

Meta-analiza šest kliničkih ispitivanja (studije SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podupire zamjenu 5-fluorouracila s kapecitabinom u monoterapiji i kombiniranoj terapiji karcinoma probavnog sustava. Analiza združenih podataka je obuhvatila 3097 bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržavali kapecitabin i 3074 bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržavali 5-FU. Medijan ukupnog preživljenja bilo je 703 dana (95% CI: 671; 745) u bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržavali kapecitabin i 683 dana (95% CI: 646; 715) u bolesnika liječenih terapijskim protokolima koji su sadržavali 5-FU. Omjer hazarda za ukupno preživljenje bio je 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489), što pokazuje da su terapijski protokoli koji sadrže kapecitabin superiorniji od terapijskih protokola koji sadrže 5-FU.

Karcinom dojke:

Kombinirana terapija kapecitabinom i docetakselom u lokalno uznapredovalom ili metastatskom karcinomu dojke

Podaci dobiveni iz jednog multicentričnog, randomiziranog i kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III podržavaju korištenje kapecitabina u kombinaciji s docetakselom za liječenje bolesnica s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije, koja je uključivala antracikline. U tom je ispitivanju 255 bolesnica randomizirano u skupinu liječenu kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednodnevna stanka) i docetaxelom 75 mg/m² u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna. 256 bolesnica bilo je randomizirano u skupinu liječenu samo docetakselom (100 mg/m² u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna). Preživljenje je bilo veće u kombinacijskoj skupini kapecitabin + docetaksel (p=0,0126). Srednje preživljenje je bilo 442 dana (kapecitabin + docetaksel), odnosno 352 dana (samo docetaksel). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (procjena ispitivača) iznosio je 41,6% (kapecitabin + docetaksel), odnosno 29,7% (samo docetaksel), p=0,0058. Vrijeme do progresije bolesti bilo je dulje u kombinacijskoj skupini kapecitabin + docetaksel (p<0,0001). Srednje vrijeme do progresije bolesti bilo je 186 dana (kapecitabin + docetaksel), odnosno 128 dana (samo docetaksel).

Monoterapija kapecitabinom nakon neuspješne kemoterapije taksanima i antraciklinima te u bolesnika u kojih antraciklinska terapija nije indicirana

Podaci iz dva multicentrična klinička ispitivanja faze II podupiru primjenu kapecitabina u monoterapiji u liječenju bolesnika nakon neuspjeha liječenja taksanima i antraciklinskim kemoterapijskim protokolom ili u slučaju kada nije indicirana daljnja antraciklinska terapija. U tim je ispitivanjima kapecitabinom (1250 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednotjedna stanka) liječeno 236 bolesnika. Ukupni terapijski odgovor (procjena ispitivača) iznosio je 20% (prvo ispitivanje), odnosno 25% (drugo ispitivanje). Medijan vremena do progresije bolesti bilo je 93 i 98 dana. Medijan preživljenja je bilo 384 i 373 dana.

Sve indikacije:

Meta-analiza 14 kliničkih ispitivanja s podacima od više od 4700 bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom ili kapecitabinom u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama (karcinom kolona, kolorektalni karcinom, karcinom želuca i karcinom dojke) je pokazala da bolesnici koji su liječeni kapecitabinom, a koji su razvile sindrom šaka-stopalo (HFS), imaju dulji period ukupnog preživljenja u usporedbi s bolesnicima koje nisu razvile HFS: medijan ukupnog preživljenja iznosio je 1100 dana (95% CI 1007; 1200) u usporedbi s 691 dan (95% CI 15,0; 17,0) s omjerom rizika od 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu provođenja ispitivanja kapecitabina u svim podskupinama pedijatrijske populacije za indikacije adenokarcinoma kolona i rektuma, adenokarcinoma želuca i karcinoma dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika kapecitabina procjenjivana je u rasponu doze od 502 do $3514 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Pokazatelji aktivnosti kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR) izmjereni 1. i 14. dan bili su slični. AUC 5-fluorouracila bila je 30%-35% veća 14. dan. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje sistemsku izloženost 5-fluorouracilu više nego proporcionalno dozi, zbog nelinearne farmakokinetike aktivnoga metabolita.

Apsorpcija: nakon oralne primjene kapecitabin se brzo i ekstenzivno apsorbira, nakon čega slijedi ekstenzivna konverzija u metabolite 5'-DFCR i 5'-DFUR. Primjena s hranom smanjuje brzinu apsorpcije kapecitabina, ali ima samo mali učinak na AUC 5'-DFUR-a, odnosno na AUC slijedećeg metabolita 5-fluorouracila. Pri dozi od 1250 mg/m^2 primjenjenoj nakon jela 14. dan liječenja, vršne plazmatske koncentracije kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-fluorouracila i FBAL-a u plazmi ($C_{\max}$ u $\mu\text{g/ml}$) iznosile su 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 i 5,46. Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije u plazmi ($T_{\max}$ u satima) iznosilo je 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 i 3,34. Vrijednosti AUC $_{0-\infty}$ u $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ iznosile su 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 i 36,3.

Distribucija: *in vitro* ispitivanja na ljudskoj plazmi pokazuju da su kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU vezani za proteine 54%, 10%, 62% i 10%, i to većinom za albumin.

Biotransformacija: kapecitabin se najprije metabolizira jetrenom karboksilesterazom u 5'-DFCR, koji se pomoću citidin deaminaze konvertira u 5'-DFUR, koji se uglavnom nalazi u jetri i tumorskim tkivima.

Daljnja katalitička aktivacija 5'-DFUR-a odvija se pomoću timidin fosforilaze (ThyPase). Enzimi koji sudjeluju u katalitičkoj aktivaciji nalaze se u tumorskim tkivima, ali i u zdravim tkivima, iako obično u nižim razinama. Sekvencijska enzimaska biotransformacija kapecitabina u 5-FU dovodi do veće koncentracije u tumorskim tkivima. U slučaju kolorektalnih karcinoma, stvaranje 5-fluorouracila pretežno se odvija u tumorskim stromalnim stanicama. Nakon oralne primjene kapecitabina u bolesnika s kolorektalnim karcinomom, omjer koncentracije 5-fluorouracila u tkivu kolorektalnog

karcinoma u odnosu na okolna tkiva iznosio je 3,2 (raspon od 0,9 do 8,0). Omjer koncentracije 5-fluorouracila u tumoru u odnosu na plazmu iznosio je 21,4 (raspon od 3,9 do 5,9; n=8), dok je omjer u zdravim tkivima u odnosu na plazmu iznosio 8,9 (raspon od 3,0 do 25,8; n=8). Mjerena je aktivnost timidin fosforilaze i nađeno je da je ona 4 puta veća u primarnom kolorektalnom karcinomu nego u okolnom zdravom tkivu. Prema imunohistokemijskim studijama, izgleda da je timidin fosforilaza većinom lokalizirana u tumorskim stromalnim stanicama.

5-FU se dalje katabolizira u manje toksičan dihidro-5-fluoruracil (FUH2) pomoću enzima dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Dihidropirimidinaza cijepa pirimidinski prsten i nastaje 5-fluoro-ureidopropionska kiselina (FUPA). Na kraju, β -ureido-propionaza cijepa FUPA do α -fluoro- β -alanina (FBAL) koji se izlučuje urinom. Na brzinu pretvorbe ključni utjecaj ima aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Nedostatak DPD-amože uzrokovati povećanu toksičnost kapecitabina (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Eliminacija: poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$ u satima) kapecitabina, 5'-DFCR-a, 5'-DFUR-a, 5-fluorouracila i FBAL-a iznosilo je 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 odnosno 3,23. Kapecitabin i njegovi metaboliti većinom se izlučuju urinom; 95,5% primijenjene doze kapecitabina ponovno se nađe u urinu. Izlučivanje fecesom je minimalno (2,6%). Glavni metabolit koji se izlučuje urinom je FBAL, koji čini 57% primijenjene doze. Oko 3% primijenjene doze izluči se urinom u nepromijenjenom obliku.

Kombinirana terapija: klinička ispitivanja faze I u kojima se ocjenjivao učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela i obratno nisu pokazala nikakav učinak kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela (C_{max} i AUC), niti je utvrđen učinak docetaksela ili paklitaksela na farmakokinetiku 5'-DFUR-a.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika: populacijska farmakokinetička analiza provedena je u skupini od 505 bolesnika s kolorektalnim karcinomom nakon liječenja kapecitabinom u dozi od 1250 mg/m² dvaput dnevno. Spol, postojanje ili nepostojanje jetrenih metastaza na početku liječenja, funkcionalni status prema Karnofskom, ukupni bilirubin, serumski albumin, ASAT i ALAT nisu imali statistički značajan učinak na farmakokinetiku 5'-DFUR-a, 5-fluorouracila i FBAL-a.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre zbog jetrenih metastaza: prema ispitivanjima farmakokinetike u bolesnika s karcinomom koji su imali blago do umjereno narušenu funkciju jetre zbog jetrenih metastaza, bioraspoloživost kapecitabina i izloženost 5-fluorouracilu mogu biti veći u usporedbi s bolesnicima koji nemaju narušenu funkciju jetre. Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: prema ispitivanjima farmakokinetike u bolesnika s karcinomom i s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, nema dokaza da klirens kreatinina utječe na farmakokinetiku nepromijenjenog lijeka i 5-fluorouracila. Uočeno je da klirens kreatinina utječe na sistemsku izloženost 5'-DFUR-u (povećanje AUC za 35% kad se klirens kreatinina smanji za 50%) i FBAL-u (povećanje AUC za 114% kad se klirens kreatinina smanji za 50%). FBAL je metabolit koji nema antiproliferativnu aktivnost.

Stariji: na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke analize, koja je uključivala bolesnike širokoga raspona dobi (od 27 do 86 godina) te 234 (46%) bolesnika od 65 godina ili starijih, ustanovljeno je da dob nema utjecaja na farmakokinetiku 5'-DFUR-a i 5-fluorouracila. AUC FBAL-a porasla je s dobi (20% veća dobi imala je 15% povećanje AUC FBAL-a). Do tog povećanja vjerojatno dolazi zbog promijenjene funkcije bubrega.

Faktori etničke pripadnosti: Nakon oralne primjene 825 mg/m² kapecitabina dvaput dnevno tijekom 14 dana, Japanci (n=18) su imali 36% niži C_{max} i 24% niži AUC kapecitabina od bijelaca (n=22).

Japanci su također imali 25% niži C_{max} i 34% niži AUC FBAL-a od bijelaca. Klinički značaj tih razlika nije poznat. Nije bilo značajnih razlika u izloženosti drugim metabolitima (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, oralna dnevna primjena kapecitabina izazvala je u cinomolgus majmuna i miševa toksične učinke na probavnom, limfnom i hematopoetskom sustavu, što je tipično za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Primijećeno je da kapecitabin može izazvati i kožnu toksičnost koja se manifestirala promjenama degenerativno/regresivne naravi. Kapecitabin nije pokazivao toksičan učinak na jetru i SŽS. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produljenje PR i QT intervala) utvrđena je u cinomolgus majmuna nakon intravenske primjene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljenih oralnih doza (1379 mg/m² na dan).

Dvogodišnjim studijama karcinogenosti na miševima nije dokazana karcinogenost kapecitabina.

Tijekom standardnih ispitivanja plodnosti, smanjena plodnost primijećena je u ženki miševa koje su primale kapecitabin: međutim, taj se je učinak pokazao reverzibilnim nakon određenog razdoblja neprimjenjivanja lijeka. Osim toga, tijekom ispitivanja koje je trajalo 13 tjedana, primijećeni su atrofija i degenerativne promjene reproduktivnih organa mužjaka miševa: međutim, taj se je učinak pokazao reverzibilnim nakon određenog razdoblja neprimjenjivanja lijeka (vidjeti dio 4.6).

U ispitivanjima embriotoksičnosti i teratogenosti u miševa, primijećene su povećana fetalna resorpcija ovisna o dozi i teratogenost. U majmuna su visoke doze izazvale pobačaj i smrt ploda, ali nije bilo dokaza teratogenosti.

Kapecitabin nije bio mutagen *in vitro* za bakterijske stanice (Amesov test) ili stanice sisavaca (V79/HPRT test genske mutacije na modelu kineskog hrčka). Međutim, kao i ostali analozi nukleozida (npr. 5-FU), kapecitabin je imao klastogeni učinak na ljudske limfocite (*in vitro*), a uočen je pozitivan trend u mikronuklearnim testovima (*in vivo*) na koštanoj srži miša.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

karmelozanatrij, umrežena
celuloza, mikrokristalična
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
makrogol
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij-PVC/PE/PVDC blisteri

150 mg: 60 filmom obloženih tableta

500 mg: 120 filmom obloženih tableta

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Potrebno je pridržavati se postupaka za sigurno rukovanje citotoksičnim lijekovima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.

Dragutina Golika 36

10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Kapetral 150 mg: HR-H-102206309

Kapetral 500 mg: HR-H-043893207

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14.06.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. svibnja 2025.