

## 1. IME ZDRAVILA

Kapecitabin medac 150 mg filmsko obložene tablete

Kapecitabin medac 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kapecitabin medac 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg kapecitabina.

Kapecitabin medac 500 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg kapecitabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

*Kapecitabin medac 150 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7 mg brezvodne laktoze.

*Kapecitabin medac 500 mg filmsko obložene tablete*

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Kapecitabin medac 150 mg filmsko obložene tablete

150 mg filmsko obložene tablete so svetlo breskove barve, podolgovate oblike, bikonveksne tablete dolžine 11,4 mm in debeline 5,3 mm z vtisnjeno oznako "150" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Kapecitabin medac 500 mg filmsko obložene tablete

500 mg filmsko obložene tablete so breskove barve, podolgovate oblike, bikonveksne tablete dolžine 15,9 mm in debeline 8,4 mm z vtisnjeno oznako "500" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kapecitabin medac je indicirano:

- za adjuvantno zdravljenje bolnikov po operaciji raka kolona stadija III (Dukes' C) (glejte poglavje 5.1).
- za zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka (glejte poglavje 5.1).
- za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka želodca v kombinaciji s shemo na osnovi platine (glejte poglavje 5.1).
- v kombinaciji z docetakselom (glejte poglavje 5.1) za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojke po neuspešni citotoksični kemoterapiji. Predhodno zdravljenje naj bi vključevalo antraciklin.

- kot monoterapija za zdravljenje bolnikov z lokalno napredovalo ali metastatsko obliko raka dojk po neuspešnem zdravljenju s taksani in antraciklinsko kemoterapijo ali za zdravljenje bolnikov, pri katerih nadaljnje zdravljenje z antraciklini ni indicirano.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

### Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje (glejte poglavje 5.1):

#### Samostojno zdravljenje

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

Priporočeni začetni odmerek kapecitabina za samostojno adjuvantno zdravljenje raka kolona, metastatskega kolorektalnega raka ali lokalno napredovelega ali metastatskega raka dojk je 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan (zjutraj in zvečer; celokupni dnevni odmerek znaša 2.500 mg/m<sup>2</sup>) 14 dni, sledi 7-dnevni premor. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča 6 mesecev.

#### Zdravljenje s kombinacijo zdravil

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

Pri zdravljenju s kombinacijo zdravil je treba priporočeni začetni odmerek kapecitabina zmanjšati na 800 do 1.000 mg/m<sup>2</sup>, kadar ga dajemo dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, ali na 625 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan, če ga dajemo neprekinjeno (glejte poglavje 5.1). Za kombinacijo z irinotekanom je priporočeni začetni odmerek 800 mg/m<sup>2</sup>, kadar ga dajemo dvakrat na dan 14 dni, čemur sledi 7-dnevni premor, irinotekan pa damo 1. dan v odmerku 200 mg/m<sup>2</sup>. Vključitev bevacizumaba v kombinacijo nima vpliva na začetni odmerek kapecitabina. Premedikacijo za ohranitev primerne hidracije in preprečitev bruhanja za bolnike, ki prejemajo kombinacijo kapecitabina in cisplatina, začnemo dajati preden dobijo cisplatin, v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za cisplatin. Pri kombiniranem zdravljenju s kapecitabinom ter oksaliplatinom se priporoča premedikacija z antiemetiki v skladu s povzetkom glavnih značilnosti za oksaliplatin. Adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona stadija III se priporoča 6 mesecev.

##### Rak dojk

Priporočeni začetni odmerek kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje metastatskega raka dojk je 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni, sledi 7-dnevni premor, odmerek docetaksela pa je 75 mg/m<sup>2</sup> vsake 3 tedne v obliki enourne intravenske infuzije. Bolniki, ki se sočasno zdravijo s kapecitabinom in docetakselom, morajo v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za docetaxsel začeti prejemati premedikacijo s peroralnim kortikosteroidom, kot je deksametazon, preden prejmejo docetaxsel.

### Odmerek zdravila Kapecitabin medac

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

	Odmerek 1.250 mg/m <sup>2</sup> (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1.250 mg/m <sup>2</sup>	Število 150 mg tablet in/ali 500 mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 950 mg/m <sup>2</sup>	Zmanjšani odmerek (50 %) 625 mg/m <sup>2</sup>
Telesna površina (m <sup>2</sup> )	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (mg)
≤ 1,26	1.500	-	3	1.150	800
1,27–1,38	1.650	1	3	1.300	800
1,39–1,52	1.800	2	3	1.450	950
1,53–1,66	2.000	-	4	1.500	1.000
1,67–1,78	2.150	1	4	1.650	1.000
1,79–1,92	2.300	2	4	1.800	1.150
1,93–2,06	2.500	-	5	1.950	1.300
2,07–2,18	2.650	1	5	2.000	1.300
≥ 2,19	2.800	2	5	2.150	1.450

Preglednica 2. Standardni in zmanjšani odmerki glede na telesno površino za začetni odmerek kapecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup>

	Odmerek 1.000 mg/m <sup>2</sup> (dvakrat na dan)				
	Polni odmerek 1.000 mg/m <sup>2</sup>	Število 150 mg tablet in/ali 500 mg tablet za posamezno dajanje (zdravilo se daje zjutraj in zvečer)		Zmanjšani odmerek (75 %) 750 mg/m <sup>2</sup>	Zmanjšani odmerek (50 %) 500 mg/m <sup>2</sup>
Telesna površina (m <sup>2</sup> )	Enkratni odmerek (mg)	150 mg	500 mg	Enkratni odmerek (mg)	Enkratni odmerek (mg)
≤ 1,26	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

### Prilaganje odmerjanja med zdravljenjem

#### *Splošno*

Toksičnost zaradi jemanja kapecitabina lahko obravnavamo s simptomatičnim zdravljenjem ali spremembo odmerka (prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka) ali z obema ukrepoma. Ko je odmerek zmanjšán, ga pozneje ne smemo več zvečati. Pri toksičnosti, za katero lečeči zdravnik meni, da ne bo postala resnejša ali življenjsko ogrožajoča, kot npr. alopecija, sprememba okusa, spremembe na nohtih, lahko zdravljenje nadaljujemo z enakim odmerkom brez zmanjšanja ali prekinitve. Bolniki, ki jemljejo kapecitabin, morajo biti obveščeni glede takojšnje prekinitve zdravljenja, če se pojavijo zmerne ali hude toksičnosti. Opuščenih odmerkov kapecitabina zaradi toksičnosti ne nadomeščamo. Sledijo priporočila za prilaganje odmerkov pri toksičnosti.

Preglednica 3. Shema za zmanjšanje odmerka pri zdravljenju s kapecitabinom (3-tedenski cikli ali neprekinjeno zdravljenje)

Stopnja toksičnosti*	Prilagoditev odmerka med ciklom zdravljenja	Prilagoditev odmerka za naslednji cikel/odmerek (% začetnega odmerka)
• Stopnja 1	vzdrževanje odmerka	vzdrževanje odmerka
• Stopnja 2		
- 1. pojav	prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	100 %
- 2. pojav		75 %
- 3. pojav		50 %
- 4. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	Navedba smiselno ni potrebna
• Stopnja 3		
1. pojav	prekinitev, 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> če zdravnik meni, da je njegovo nadaljevanje najboljše za bolnika, prekinitev, dokler ni dosežena stopnja 0–1	50 %
- 2. pojav	dokončna prekinitev zdravljenja	Navedba smiselno ni potrebna

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

#### Hematološki neželeni učinki

Bolnikov, ki imajo pred zdravljenjem število nevtrofilcev  $< 1,5 \times 10^9/l$  in/ali število trombocitov  $< 100 \times 10^9/l$ , ne zdravimo s kapecitabinom. Če laboratorijski izvid med ciklom zdravljenja pokaže, da se je število nevtrofilcev znižalo pod  $1,0 \times 10^9/l$  ali da se je število trombocitov znižalo pod  $75 \times 10^9/l$ , je treba zdravljenje s kapecitabinom prekiniti.

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

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

Kadar je na začetku cikla zdravljenja indicirano odloženo zdravljenje s kapecitabinom ali drugim zdravilom oz. drugimi zdravili, je treba odložiti zdravljenje z obema oz. vsemi, dokler niso vzpostavljeni pogoji za ponovno zdravljenje z vsemi zdravili.

Kadar se med ciklom zdravljenja pojavijo toksičnosti, za katere lečeči zdravnik meni, da niso povezane s kapecitabinom, je zdravljenje s kapecitabinom treba nadaljevati, odmerek drugega zdravila pa prilagoditi v skladu s primernim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

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

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

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

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

#### Prilagajanje odmerjanja pri posebnih skupinah bolnikov

##### *Jetrna okvara*

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

##### *Ledvična okvara*

Kapecitabin je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min (Cockcroft in Gault) na začetku zdravljenja). Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 do 50 ml/min na začetku zdravljenja) je v primerjavi s preostalimi skupinami povečana. Bolnikom z zmerno ledvično okvaro in začetnim odmerkom 1.250 mg/m<sup>2</sup> je priporočljivo zmanjšati odmerek na 75 %. Odmerka ni treba prilagajati za bolnike z zmerno ledvično okvaro in začetnim odmerkom 1.000 mg/m<sup>2</sup>. Bolnikom z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min na začetku zdravljenja) začetnega odmerka ni treba prilagajati. Če se pri bolniku med zdravljenjem pojavijo neželeni dogodki stopnje 2, 3 ali 4, ga je priporočljivo skrbno nadzorovati in takoj prekiniti zdravljenje, nadaljnje odmerke pa prilagoditi v skladu z zgornjo preglednico 3. Če se izračunani kreatininski očistek med zdravljenjem zmanjša pod 30 ml/min, je treba zdravljenje z zdravilom kapecitabin ukiniti. Priporočila za prilagajanje odmerkov pri ledvični okvari veljajo za samostojno in kombinirano zdravljenje (glejte tudi spodnji odstavek »Starejši bolniki«).

##### *Starejši bolniki*

Zanje prilagajanje začetnega odmerka pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ni potrebno. Pri bolnikih, starih 60 let ali več, so bili z zdravljenjem povezani neželeni učinki stopnje 3 ali 4 bolj pogosti kot pri mlajših bolnikih.

Kadar so kapecitabin uporabljali z drugimi zdravili, so imeli starejši bolniki (stari 65 let ali več) v primerjavi z mlajšimi več neželenih učinkov stopnje 3 in 4, vključno s tistimi, ki so povzročili ukinitvev zdravila. Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov, starih 60 let ali več.

- *V kombinaciji z docetakselom:* pri bolnikih, starih 60 let ali več, so opazili večjo pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 ter z zdravljenjem povezanih resnih neželenih učinkov (glejte poglavje 5.1). Za bolnike, stare 60 let ali več, je priporočljivo začetni odmerek kapecitabina zmanjšati na 75 % (950 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan). Če se pri bolnikih, starih 60 let ali več, med zdravljenjem z zmanjšanim odmerkom kapecitabina v kombinaciji z docetakselom toksičnost ne pojavi, lahko odmerek kapecitabina previdno zvečamo na 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

##### *Pediatrična populacija*

Uporaba kapecitabina pri pediatrični populaciji za zdravljenje indikacij raka debelega črevesja, kolorektalnega raka, raka želodca ali raka na dojkah ni relevantna.

#### Način uporabe

Tablete zdravila Kapecitabin medac je treba pogoltniti cele z vodo največ 30 minut po obroku. Tablet zdravila Kapecitabin medac se ne sme drobiti ali rezati.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Hude ali nepričakovane reakcije na zdravljenje s fluoropirimidinom v preteklosti.
- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali fluorouracil.
- Znano popolno pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (glejte poglavje 4.4).

- Nosečnost in dojenje.
- Pri bolnikih s hudo levkopenijo, nevtropenijo ali trombocitopenijo.
- Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.
- Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina pod 30 ml/min).
- Nedavno ali sočasno zdravljenje z brivudinom (glede medsebojnega delovanja med zdravili glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Če obstajajo kontraindikacije za katero od zdravil, ki se uporablja v kombinaciji, se tega zdravila ne sme uporabljati.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Toksičnosti, ki lahko omejijo odmerjanje

Med toksičnosti, ki lahko omejijo odmerjanje, uvrščajo drisko, bolečino v trebuhu, slabost, stomatitis in sindrom roka–noga (reakcija na dlaneh in podplatih, palmarno-plantarna eritrodisezestija). Večina neželenih učinkov je reverzibilnih in ne zahteva dokončne prekinitve zdravljenja, vendar je včasih treba odmerjanje začasno prekiniti ali zmanjšati.

##### Driska

Bolnike, pri katerih se pojavi huda driska, je treba skrbno opazovati in jim v primeru dehidracije nadomeščati tekočino in elektrolite. Priporočljivo je standardno zdravljenje (npr. z loperamidom). Driska stopnje 2 je po NCIC CTC opredeljena kot povečana potreba po izpraznitvi črevesa 4- do 6-krat na dan ali kot nočne povečane potrebe po izpraznitvi črevesa. Driska stopnje 3 pomeni 7 do 9 potreb po izpraznitvi črevesa na dan ali inkontinenco in malabsorpcijo. Driska stopnje 4 pomeni 10 ali več izpraznitev črevesa na dan ali močne krvave driske ali potrebo po parenteralni hidraciji. Odmerek je treba zmanjšati, kot je to potrebno (glejte poglavje 4.2).

##### Dehidracija

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

##### Sindrom roka–noga

Sindrom roka–noga znan tudi kot kožna reakcija na roki in nogi, palmarno-plantarna eritrodisezestija ali s kemoterapijo povzročena rdečina okončin: Sindrom 1. stopnje se kaže kot otrplost, disesezestija ali parestezija, mravljinčenje, neboleče otekanje ali rdečina rok in nog ali obojih okončin oziroma kot neugodje, ki ne vpliva na bolnikove normalne dejavnosti.

Za sindrom 2. stopnje so značilni boleča rdečina in otekanje rok ali nog ali obojih okončin oziroma neugodje, ki že vpliva na bolnikove vsakodnevne dejavnosti. Za 3. stopnjo so značilni vlažno luščenje kože, nastajanje razjed in mehurjev na koži in huda bolečina v rokah ali nogah ali obojih okončinah ali pa hudo neugodje, ki bolniku onemogoča opravljanje njegovih vsakodневnih dejavnosti. Vztrajen ali hud sindrom roka–noga (2. stopnje ali višje) lahko sčasoma privede do izgube prstnih odtisov, kar lahko vpliva na identifikacijo bolnika. Če se pojavi sindrom 2. ali 3. stopnje, je treba jemanje kapecitabina prekiniti, dokler simptomi ne ponehajo oziroma se ne zmanjšajo na 1. stopnjo. Po pojavu 3. stopnje moramo nadaljnje odmerke zdravila kapecitabina zmanjšati. Kadar kapecitabin in cisplatin uporabljamo v kombinaciji, ni priporočljiva uporaba vitamina B6 (piridoksina) za simptomatično ali sekundarno profilaktično zdravljenje sindroma roka–noga. Objavljena poročila navajajo, da piridoksin lahko zmanjša učinkovitost cisplatina. Obstajajo dokazi, da je deksparantenol učinkovit pri preprečevanju sindroma roka–noga pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom kapecitabinom.

### Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost, povezana z zdravljenjem s fluoropirimidinom, vključuje miokardni infarkt, angino pektoris, motnje ritma, kardiogeni šok, nenadno smrt in elektrokardiografske spremembe (vključno z zelo redkimi primeri podaljšanja intervala QT). Ti neželeni učinki so pogostejši pri bolnikih, ki so že imeli koronarno srčno bolezen. Pri bolnikih, ki so jemali kapecitabin, so se pojavile srčne aritmije (vključno z ventrikularno fibrilacijo, *torsade de pointes* in bradikardijo), angina pektoris, miokardni infarkt, srčno popuščanje in kardiomiopatija. Bolnike, ki imajo v anamnezi pomembno srčno bolezen, aritmije in angino pektoris, je treba obravnavati posebno pozorno (glejte poglavje 4.8).

### Hipokalcemija ali hiperkalcemija

Med zdravljenjem s kapecitabinom so opazili hipokalcemijo ali hiperkalcemijo. Pri bolnikih, ki imajo hipokalcemijo ali hiperkalcemijo pred začetkom zdravljenja, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

### Bolezni centralnega ali perifernega živčnega sistema

Pri bolnikih, ki imajo bolezen centralnega ali perifernega živčevja, npr. metastaze v možganih ali nevropatijo, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.8).

### Sladkorna bolezen ali elektrolitske motnje

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali elektrolitskimi motnjami je potrebna previdnost, ker se njihovo stanje med zdravljenjem s kapecitabinom lahko poslabša.

### Antikoagulantno zdravljenje s kumarinskimi derivati

V raziskavi interakcij so pri jemanju enkratnega odmerka varfarina ugotovili pomembno povečanje povprečne AUC S-varfarina (+ 57 %). Rezultati kažejo na interakcijo, ki je verjetno posledica zaviranja izoencimskega sistema citokroma P450 2C9 s kapecitabinom. Bolnikom, ki sočasno prejemajo kapecitabin in peroralni kumarinski antikoagulant, je treba skrbno spremljati antikoagulantni odziv (internacionalno normalizirano razmerje [INR] ali protrombinski čas) ter ustrezno prilagajati odmerek antikoagulant (glejte poglavje 4.5).

### Brivudin

Brivudina ne smemo dajati sočasno s kapecitabinom. V povezavi s tem medsebojnim delovanjem so poročali o smrtnih primerih. Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.5). V primeru nenamernega dajanja brivudina bolnikom, ki se zdravijo s kapecitabinom, je treba uvesti učinkovite ukrepe za zmanjšanje toksičnosti kapecitabina. Priporoča se takojšen sprejem v bolnišnico. Uvesti je treba vse ukrepe za preprečevanje sistemskih okužb in dehidracije.

### Jetrna okvara

Podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro ni. Zato moramo uporabo kapecitabina pri bolnikih z blago do zmerno motnjo delovanja jeter, ne glede na to, ali imajo zasevek v jetrih ali ne, pazljivo spremljati. Jemanje kapecitabina moramo prekiniti, če se pojavi zvišanje ravni bilirubina nad 3,0-kratno zgornjo referenčno vrednost ali če se poveča aktivnost jetrnih aminotransferaz (ALT, AST) nad 2,5-kratno zgornjo referenčno vrednost. Samostojno zdravljenje s kapecitabinom lahko nadaljujemo, ko se vrednosti bilirubina znižajo pod 3,0-kratno zgornjo referenčno vrednost oziroma ko je aktivnost jetrnih aminotransferaz zmanjšana na manj kot 2,5-kratno zgornjo referenčno vrednost.

### Ledvična okvara

Pogostnost pojavov neželenih učinkov stopnje 3 ali 4 pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 do 50 ml/min) je v primerjavi s preostalo populacijo povečana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

### Pomanjkanje dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

Aktivnost DPD omejuje hitrost katabolizma 5-fluorouracila (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s pomanjkanjem DPD je zato povečano tveganje za toksičnost, povezano s fluoropirimidini, ki vključuje na primer stomatitis, drisko, vnetje sluznice, nevtropenijo in nevtoksičnost.

Toksičnost, povezana s pomanjkanjem DPD, se običajno pojavi v prvem ciklu zdravljenja ali po povečanju odmerka.

### Popolno pomanjkanje DPD

Popolno pomanjkanje DPD je redko (0,01–0,5 % belcev). Pri bolnikih s popolnim pomanjkanjem DPD obstaja veliko tveganje za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost; teh bolnikov se ne sme zdraviti z zdravilom Kapecitabin medac (glejte poglavje 4.3).

### Delno pomanjkanje DPD

Ocenjeno je, da ima delno pomanjkanje DPD 3–9 % populacije belcev. Pri bolnikih z delnim pomanjkanjem DPD obstaja povečano tveganje za hudo in potencialno življenje ogrožajočo toksičnost. Za zmanjšanje te toksičnosti je treba razmisliti o zmanjšanem začetnem odmerku. Pomanjkanje DPD je treba obravnavati kot parameter, ki ga je treba upoštevati skupaj z drugimi rutinskimi ukrepi za zmanjšanje odmerka. Začetno zmanjšanje odmerka lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja. Če ni resne toksičnosti, se lahko ob skrbnem spremljanju bolnika nadaljnje odmerke poveča.

### Testiranje na pomanjkanje DPD

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kapecitabin medac je priporočljivo fenotipsko in/ali genotipsko testiranje, kljub negotovosti glede optimalnih metodologij testiranja pred zdravljenjem. Upoštevati je treba ustrezne klinične smernice.

### Genotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

S testiranjem pred zdravljenjem za redke mutacije gena DPYD lahko prepoznamo bolnike s pomanjkanjem DPD.

Štiri različice DPYD, in sicer c.1905+1G>A [znana tudi kot DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3, lahko povzročijo popolno odsotnost ali zmanjšanje encimske aktivnosti DPD. Tudi druge redke različice so lahko povezane s povečanim tveganjem za hudo ali življenje ogrožajočo toksičnost.

Znano je, da nekatere homozigotne in sestavljene heterozigotne mutacije v lokusu gena DPYD (npr. kombinacije zgornjih štirih različic z vsaj enim alelom c.1905+1G>A ali c.1679T>G) povzročijo popolno ali skoraj popolno odsotnost encimske aktivnosti DPD.

Bolniki z določenimi heterozigotnimi različicami DPYD (vključno z različicami c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) imajo med zdravljenjem s fluoropirimidini povečano tveganje za hudo toksičnost.

Pogostnost heterozigotnega genotipa c.1905+1G>A v genu DPYD pri belcih znaša okoli 1 %, pogostnost različice c.2846A>T je 1,1 %, različice c.1236G>A/HapB3 2,6–6,3 % in različice c.1679T>G 0,07–0,1 %.

Podatkov o pogostnosti teh štirih različic DPYD v drugih populacijah razen belcev je malo. Trenutno za te štiri različice DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T in c.1236G>A/HapB3) velja, da so v populacijah afriškega (afroameriškega) in azijskega porekla praktično odsotne.

### Fenotipska karakterizacija pomanjkanja DPD

Za fenotipsko karakterizacijo pomanjkanja DPD se priporoča merjenje predterapevtskih koncentracij endogenega substrata DPD, uracila (U), v plazmi.



Zvišane koncentracije uracila pred zdravljenjem so povezane s povečanim tveganjem za toksičnost. Kljub negotovosti glede mejnih vrednosti uracila, ki opredeljujejo popolno ali delno pomanjkanje DPD, je treba koncentracijo uracila v krvi  $\geq 16$  ng/ml in  $< 150$  ng/ml obravnavati kot pokazatelj delnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s povečanim tveganjem za toksičnost fluoropirimidinov. Koncentracijo uracila v krvi  $\geq 150$  ng/ml je treba obravnavati kot pokazatelj popolnega pomanjkanja DPD, ki je povezano s tveganjem za življenje ogrožajočo ali smrtno toksičnost fluoropirimidinov.

#### Oftalmološki neželeni učinki

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

#### Hude kožne reakcije

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

#### Pomožne snovi

Zdravilo vsebuje brezvodno laktozo kot pomožno snov, zato ga ne smemo dajati bolnikom z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Tablet zdravila Kapecitabin medac se ne sme drobiti ali rezati. V primeru, da je zdrobljenim ali razrezanim tabletam zdravila Kapecitabin medac izpostavljen bolnik ali skrbnik, se pri njem lahko pojavijo neželeni učinki zdravila (glejte poglavje 4.8).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

##### Brivudin

Opisali so klinično pomembno medsebojno delovanje med brivudinom in fluoropirimidini (npr. kapecitabinom, 5-fluorouracilom in tegafurjem), ki je rezultat brivudinovega zaviranja dihidropirimidin dehidrogenaze. To medsebojno delovanje, ki poveča toksičnost fluoropirimidina, je lahko smrtno. Brivudina zato ne smemo dajati sočasno s kapecitabinom (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Med zaključkom zdravljenja z brivudinom in začetkom zdravljenja s kapecitabinom mora biti vsaj 4-tedenski premor. Zdravljenje z brivudinom lahko začnemo 24 ur po zadnjem odmerku kapecitabina.

##### Substrati citokroma P-450 2C9 (CYP2C9)

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

##### Kumarinski antikoagulanti

Pri bolnikih, ki so kapecitabin jemali sočasno s kumarinskimi antikoagulanti, kot sta varfarin in fenpropakomon, so se pojavili spremenjeni testi koagulacije ali krvavitve ali oboje. Ti učinki so se pojavili v nekaj dneh do celo nekaj mesecev po začetku zdravljenja s kapecitabinom, v nekaterih primerih celo čez en mesec po prenehanju zdravljenja s kapecitabinom.

V klinični raziskavi farmakokinetičnih interakcij je po odmerku 20 mg varfarina zdravljenje s kapecitabinom povečalo AUC S-varfarina za 57 %, vrednost INR pa je narasla za 91 %. Ker na

presnovno R-varfarina ni bilo vpliva, ti rezultati nakazujejo, da kapecitabin zavira izoencim 2C9, ne vpliva pa na izoencima 1A2 in 3A4. Bolnike, ki jemljejo antikoagulate kumarinskega tipa sočasno s kapecitabinom, moramo pazljivo spremljati in meriti njihove koagulacijske parametre (protrombinski čas ali INR) ter odmere antikoagulantov ustrezno prilagajati.

#### Fenitoin

Med sočasnim jemanjem kapecitabina in fenitoina so v posameznih primerih opazili povečanje koncentracij fenitoina v plazmi, ki so povzročile simptome zastrupitve s fenitoinom. Pri bolnikih, ki jemljejo fenitoin sočasno s kapecitabinom, je treba redno nadzirati povečane koncentracije fenitoina v plazmi.

#### Folinska/folna kislina

Kombinacijska študija kapecitabina in folinske kisline je pokazala, da ta nima velikega vpliva na farmakokinetične lastnosti kapecitabina in njegovih presnovkov, pač pa vpliva na njegove farmakodinamične lastnosti. Zaradi folinske kisline se lahko poveča toksičnost kapecitabina: največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega med intermitentnim dajanjem je 3.000 mg/m<sup>2</sup> na dan, skupaj s folinsko kislino 30 mg peroralno dvakrat na dan pa 2.000 mg/m<sup>2</sup>. Povečana toksičnost je lahko pomembna, ko shemo 5-FU/LV zamenjamo s kapecitabinom. To je lahko pomembno tudi pri jemanju dodatkov s folno kislino pri pomanjkanju folatov zaradi podobnosti med folinsko in folno kislino.

#### Antacid

Proučevali so vpliv antacida, ki vsebuje aluminijev hidroksid in magnezijev hidroksid, na farmakokinetiko kapecitabina. V plazmi so opazili majhno povečanje koncentracij kapecitabina in enega presnovka 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR); na preostale tri glavne presnovke 5'-deoksi-5-fluorouridin (5'-DFUR) 5-FU in  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanin (FBAL) pa ni vplival.

#### Alopurinol

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

#### Interferon alfa

Pri sočasnem jemanju kapecitabina z interferonom alfa (3 mio i. e./m<sup>2</sup> na dan) je bil največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> na dan, pri jemanju samega kapecitabina pa 3.000 mg/m<sup>2</sup> na dan.

#### Radioterapija

Največji prenosljivi odmerek kapecitabina samega pri intermitentnem dajanju je 3.000 mg/m<sup>2</sup> na dan, v kombinaciji z radioterapijo za rak danke pa je največji prenosljivi odmerek kapecitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> na dan z uporabo neprekinjene sheme ali dnevnim dajanjem od ponedeljka do petka med 6-tedensko radioterapijo.

#### Oksaliplatin

Klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti kapecitabinu ali njegovim presnovkom, prosti platinini ali celokupni platinini, ni bilo, ko so kapecitabin dajali v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom.

#### Bevacizumab

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

#### Interakcije s hrano

V vseh kliničnih preskušanjih so bolniki jemali kapecitabin v 30 minutah po obroku. Trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila priporočajo jemanje kapecitabina s hrano, ki zmanjša hitrost absorpcije zdravila (glejte poglavje 5.2).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati naj ne zanosijo, medtem ko se zdravijo s kapecitabinom. Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom kapecitabin zanosi, ji je treba razložiti možno tveganje za plod. Med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku kapecitabina je treba uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Na podlagi ugotovitev o genetski toksičnosti morajo bolniki, ki imajo partnerko v rodni dobi, med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku kapecitabina uporabljati učinkovito kontracepcijo.

### Nosečnost

Študij o jemanju kapecitabina pri nosečnicah niso opravili. Predvidevamo, da lahko kapecitabin povzroči okvare ploda, če bi ga ženske jemale med nosečnostjo. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih je jemanje kapecitabina povzročilo teratogenost in odmrtnost zarodka. Te ugotovitve so posledica učinkov derivatov fluoropirimidina. Kapecitabin med nosečnostjo ni dovoljeno jemati.

### Dojenje

Ni znano, ali se kapecitabin izloča v materino mleko. Študije o oceni vpliva kapecitabina na nastajanje mleka ali prisotnosti kapecitabina v materinem mleku pri ljudeh niso bile izvedene. Pri miših v laktaciji so v mleku našli precej kapecitabina in njegovih presnovkov. Ker možnost za škodo dojenemu otroku ni znana, je treba med zdravljenjem s kapecitabinom in še 2 tedna po zadnjem odmerku dojenje prekiniti.

### Plodnost

Podatkov o vplivu kapecitabin na plodnost ni. V ključnih študijah s kapecitabin so sodelovale ženske v rodni dobi in moški, če so se strinjali, da bodo uporabljali sprejemljivo metodo kontracepcije, da bi preprečili nosečnost v času študije in primernim obdobjem po njej.

V študijah na živalih so ugotovili vpliv na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Celokupni varnostni profil kapecitabina temelji na podatkih, zbranih od več kot 3.000 bolnikov pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pri zdravljenju s kapecitabinom v kombinaciji z različnimi kemoterapijami pri več indikacijah. Varnostni profil samostojnega zdravljenja s kapecitabinom je podoben pri populaciji z metastatskim rakom dojk, metastatskim kolorektalnim rakom in pri bolnikih na adjuvantnem zdravljenju raka kolona. Za podrobnosti o glavnih študijah, vključno z njihovimi načrti in glavnimi izsledki o učinkovitosti, glejte poglavje 5.1.

Najpogostejši in/ali klinično pomembni, z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili boleznine prebavil (zlasti driska, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, stomatitis), sindrom roka–noga (palmarno-plantarna eritrodisezija), utrujenost, astenija, anoreksija, kardiotoksičnost, poslabšanje ledvične disfunkcije pri bolnikih z že obstoječo motnjo ledvičnega delovanja in tromboza/embolizem.

### Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednicah

Neželeni učinki, ki so po mnenju raziskovalca morda, verjetno ali nejasno povezani z jemanjem kapecitabina, so navedeni v preglednici 4 za samostojno zdravljenje s kapecitabinom in v preglednici 5 za dajanje kapecitabina v kombinaciji z različnimi kemoterapijami pri več indikacijah. Neželeni učinki

so razvrščeni po njihovi pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom

Preglednica 4 našteva neželene učinke, povezane s samostojnim zdravljenjem s kapecitabinom, ki so jih zbrali z analizo podatkov o varnosti v treh glavnih kliničnih študijah pri več kot 1.900 bolnikih (študije M66001, SO14695 in SO14796). Neželene učinke so v skupine razvrstili glede na njihovo pogostnost, pri tem so upoštevali celokupno incidenco iz analize podatkov o varnosti.

Preglednica 4. Povzetek z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z monoterapijo kapecitabina

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Občasni</b> <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni</i>	<b>Redki/zelo redki</b> <i>(izkušnje po prihodu zdravila na trg)</i>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	okužba z virusom herpesa, nazofaringitis, okužba spodnjih dihal	sepsa, okužba sečil, celulitis, tonzilitis, faringitis, oralna kandidoza, gripa, gastroenteritis, glivična okužba, okužba, zobni absces	-
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe</i>	-	-	lipom	-
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	-	nevtropenija, anemija	febrilna nevtropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, levkopenija, hemolitična anemija, zvišano INR/podaljššan protrombinski čas	-
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	-	preobčutljivost	angioedem (redki)
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija	dehidracija, zmanjšanje telesne mase	sladkorna bolezen, hipokaliemija, motnje apetita, podhranjenost, hipertrigliceridemija	-
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	nespečnost, depresija	stanje zmedenosti, panični napad, depresivno razpoloženje, zmanjšan libido	-
<i>Bolezni živčevja</i>	-	glavobol, letargija, omotica, parestezija, motnje okusa	afazija, motnje spomina, ataksija, sinkopa, motnje ravnotežja, motnje zaznavanja, periferna nevropatija	toksična levkoencefalopatija (zelo redki)

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Občasni</b> <i>Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni</i>	<b>Redki/zelo redki</b> <i>(izkušnje po prihodu zdravila na trg)</i>
<i>Očesne bolezni</i>	-	povečano solzenje, konjunktivitis, vnetje oči	zmanjšana ostrina vida, diplopija	stenoza solznega voda (redki), bolezni roženice (redki), keratitis (redki), keratitis punctata (redki)
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	-	-	vrtoглаvica, bolečina v ušesih	-
<i>Srčne bolezni</i>	-	-	nestabilna angina pectoris, angina pectoris, miokardna ishemija, atrijska fibrilacija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitanje	ventrikularna fibrilacija (redki), podaljšanje intervala QT (redki), <i>torsade de pointes</i> (redki), bradikardija (redki), vazospazem (redki)
<i>Žilne bolezni</i>	-	tromboflebitis	globoka venska tromboza, hipertenzija, petehija, hipotenzija, vročinski oblivi, mrzle okončine	-
<i>Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora</i>	-	dispneja, epistaksa, kašelj, rinoreja	pljučna embolija, pnevmotoraks, hemoptiza, astma, dispneja ob naporu	-
<i>Bolezni prebavil</i>	driska, bruhanje, slabost, stomatitis, bolečina v trebuhu	krvavitev iz prebavil, zaprtje, bolečina v zgornjem delu trebuha, dispepsija, flatulenca, suha usta	črevesna obstrukcija, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bolečina v spodnjem delu trebuha, ezofagitis, nelagodje v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, kolitis, kri v blatu	-
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	-	hiperbilirubinemi ja, nenormalni testi jetrne funkcije	zlatenica	odpoved jeter (redki), holestatični hepatitis (redki)

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti Vse stopnje</b>	<b>Pogosti Vse stopnje</b>	<b>Občasni Hudi in/ali življenjsko ogrožajoči (stopnja 3–4) ali klinično pomembni</b>	<b>Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)</b>
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	palmaro-plantarna eritrodisesteziya**	kožni izpuščaj, alopecija, eritem, suha koža, pruritus, hiperpigmentacija kože, makulozni izpuščaj, luščenje kože, dermatitis, motnje pigmentacije, spremembe na nohtih	žulj, razjede na koži, kožni izpuščaj, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, palmarni eritem, oteklost obraza, purpura, kožna reakcija po obsevanju	eritematozni lupus s spremembami na koži (redki), hude kožne reakcije, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (zelo redki) (glejte poglavje 4.4)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	-	bolečina v udih, bolečina v hrbtu, artralgiya	zatekanje sklepov, bolečina v kosteh, obrazna bolečina, mišično-skeletna togost, mišična šibkost	-
<i>Bolezni sečil</i>	-	-	hidronefroza, urinarna inkontinenca, hematurija, nikturija, zvišan kreatinin v krvi	-
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	-	-	vaginalna krvavitev	-
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost, astenija	pireksija, periferni edem, bolehnost, bolečina v prsnem košu	edem, mrazenje, bolezen, podobna gripi, rigor, zvišana telesna temperatura	-

\*\* Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg lahko vztrajen ali hud sindrom palmaro-plantarne eritrodisesteziye sčasoma privede do izgube prstnih odtisov (glejte poglavje 4.4).

#### Kapecitabin v kombinaciji z drugimi zdravili

Preglednica 5 našteva neželene učinke, povezane z uporabo kapecitabina v kombinaciji z različnimi kemoterapijami pri več indikacijah, ki temeljijo na podatkih o varnosti, zbranih pri več kot 3.000 bolnikih. Neželene učinke so v skupine (zelo pogosto ali pogosto) razvrstili glede na največjo incidenco, ki so jo opazili v katerem izmed glavnih kliničnih preskušanj. Dodani so samo, če so jih opazili poleg neželenih učinkov, opaženih pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom, ali pa so jih opazili pogosteje (spadajo v višjo skupino po pogostnosti) kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom (glejte preglednico 4). Občasni neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravljenju s kapecitabinom v kombinaciji z drugimi zdravili, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pri samostojnem zdravljenju z zdravilom iz kombinacije (v literaturi in/ali povzetku glavnih značilnosti zdravila).

Nekatere neželene učinke pogosto opazijo pri zdravljenju z zdravilom iz kombinacije (npr. periferno senzorično nevropatijo pri docetakselu ali oksaliplatinu, hipertenzijo pri bevacizumabu); vseeno pa njihovega poslabšanja pri zdravljenju s kapecitabinom ne moremo izključiti.

Preglednica 5. Povzetek neželenih učinkov, povezanih z uporabo kapecitabina v kombinaciji z drugimi zdravili, o katerih so poročali poleg neželenih učinkov, opaženih pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom ali pa so jih opazili pogosteje (spadajo v višjo skupino po pogostnosti) kot pri samostojnem zdravljenju s kapecitabinom

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Pogosti</b> <i>Vse stopnje</i>	<b>Redki/zelo redki</b> <b>(izkušnje po prihodu zdravila na trg)</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	-	herpes zoster, okužba sečil, oralna kandidoza, okužba zgornjih dihal, rinitis, gripa, +okužba, oralni herpes	-
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	+nevtropenija, +levkopenija, +anemija, +zvišana telesna temperatura z nevtropenijo, trombocitopenija	depresija kostnega mozga, +febrilna nevtropenija	-
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	-	preobčutljivost	-
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšan apetit	hipokaliemija, hiponatriemija, hipomagneziemija, hipokalcemija, hiperglikemija	-
<i>Psihiatrične motnje</i>	-	motnje spanja, tesnoba	-
<i>Bolezni živčevja</i>	parestezija, disestezija, periferna nevropatija, periferna senzorična nevropatija, disgevizija, glavobol	nevtrotoksičnost, tremor, nevralgija, preobčutljivostne reakcije, hipestezija	-
<i>Očesne bolezni</i>	povečano solzenje	motnje vida, suho oko, bolečina v očeh, poslabšan vid, zamegljen vid	-
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	-	tinitus, hipakuza	-
<i>Srčne bolezni</i>	-	atrijska fibrilacija, srčna ishemija/infarkt	-
<i>Žilne bolezni</i>	edem v spodnjih okončinah, hipertenzija, +embolizem in tromboza	napadi rdečice, hipotenzija, hipertenzivna kriza, vročinski oblivi, flebitis	-
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	boleče žrelo, disestezija v žrelu	kolcanje, bolečina v žrelu/grlu, hripavost	-

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Redki/zelo redki (izkušnje po prihodu zdravila na trg)</b>
	<i>Vse stopnje</i>	<i>Vse stopnje</i>	
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje, dispepsija	krvavitev iz zgornjih prebavil, razjede v ustih, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečina v ustih, disfagija, rektalna krvavitev, bolečina v spodnjem abdomnu, oralna disestezijska, oralna parestezijska, oralna hipestezijska, 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 izpuščaji, urtikarija, nočno znojenje	-
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija, artralgijska, bolečina v ekstremitetah	bolečina v čeljusti, mišični spazmi, trizmus, mišična šibkost	-
<i>Bolezni sečil</i>	-	hematurija, proteinurija, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, disurija	akutna ledvična odpoved, ki nastopi zaradi dehidracije (redki)
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	pireksija, šibkost, <sup>+</sup> letargija, temperaturna intoleranca	vnetje sluznic, bolečina v okončinah, bolečina, mrazenje, bolečina v prsnem košu, bolezen podobna gripi, <sup>+</sup> 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	-

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



## Opis izbranih neželenih učinkov

### Sindrom roka–noga (glejte poglavje 4.4)

Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan od 1. do 14. dneva vsake 3 tedne, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka–noga v preskušanjih, pri katerih so bolniki prejeli le kapecitabin (študije adjuvantnega zdravljenja pri raku kolona, zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka in raka dojke), 53- do 60-odstotna, pogostnost v skupini z metastatskim rakom dojke, ki je prejela kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, pa je bila 63-odstotna. Če so bolniki kapecitabin prejeli v odmerku 1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 1. do 14. dan vsake 3 tedne v kombinaciji z drugimi zdravili, je bila pogostnost vseh stopenj sindroma roka–noga 22- do 30-odstotna.

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojke) je pokazala, da se je sindrom roka–noga (vseh stopenj) pojavil pri 2.066 bolnikih (43 %). Mediana časa do pojava tega sindroma je bila 239 dni po začetku zdravljenja s kapecitabinom [95-odstotni interval zaupanja; 201, 288]. Z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka–noga so bile statistično značilno povezane naslednje sopspremenljivke, povzete iz vseh študij: večji začetni odmerek kapecitabina (grami), manjši kumulativni odmerek kapecitabina (0,1\*kg), večji odmerek v prvih šestih tednih, daljše zdravljenje (tedni), višja starost (v korakih po 10 let), ženski spol, dobro stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ob vključitvi (0 v primerjavi z ≥ 1).

### Driska (glejte poglavje 4.4)

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

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

### Kardiotoksičnost (glejte poglavje 4.4)

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

### Encefalopatija

Poleg neželenih učinkov, opisanih v preglednicah 4 in 5, in na podlagi zgoraj omenjene skupne analize iz kliničnih podatkov o varnosti iz sedmih kliničnih preskušanj, je bila tudi encefalopatija povezana z samostojno uporabo kapecitabina, in sicer z incidenco, manjšo kot 0,1 %.

### Izpostavljenost zdrobljenim ali razrezanim tabletam kapecitabina

V primeru izpostavljenosti zdrobljenim ali razrezanim tabletam kapecitabina so poročali o naslednjih neželenih učinkih: draženje oči, otekanje oči, kožni izpuščaji, glavobol, parestezija, driska, slabost, draženje želodca in bruhanje.

## Posebne skupine bolnikov

### Starejši bolniki (glejte poglavje 4.2)

Analiza varnostnih podatkov pri bolnikih, starih 60 let ali več, ki so bili zdravljeni le s kapecitabinom, in tistih, ki so prejeli kapecitabin v kombinaciji z docetakselom, je pokazala, da je pogostnost z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 ter z zdravljenjem povezanih resnih

neželenih učinkov večja kot pri bolnikih, mlajših od 60 let. Bolniki, stari 60 let ali več, zdravljeni s kapecitabinom in docetakselom, so v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 60 let, zaradi neželenih učinkov v večjem številu zgodaj prekinili zdravljenje.

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

#### *Spol*

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom, je pokazala, da je bil ženski spol statistično značilno povezan z večjim tveganjem za razvoj sindroma roka–noga in driske ter manjšim tveganjem za razvoj nevtropenije, če povzamemo vse študije.

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

Analiza varnostnih podatkov pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so jih zdravili samo s kapecitabinom (zaradi kolorektalnega raka) je pokazala, da je incidenca z zdravljenjem povezanih neželenih učinkov stopnje 3 in 4 pri teh bolnikih večja, kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (36 % pri bolnikih brez ledvične okvare, n = 268, v primerjavi z 41 % pri bolnikih z blago ledvično okvaro, n = 257, in 54 % pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, n = 59) (glejte poglavje 5.2). Bolnikom z zmerno ledvično okvaro je bilo pogosteje treba zmanjšati odmerek (44 %) kot bolnikom brez ledvične okvare (33 %) in bolnikom z blago ledvično okvaro (32 %). Poleg tega so ti zgodaj prekinili zdravljenje v večjem številu (21 % med prvima dvema cikloma) v primerjavi z bolniki brez ledvične okvare (5 %) in bolniki z blago ledvično okvaro (8 %).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na (glejte spodnje podatke).

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: analogi pirimidinskih baz, zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01BC06.

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

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

### Rak kolona in kolorektalni rak

#### *Samostojno adjuvantno zdravljenje s kapecitabinom pri raku kolona*

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes' C) podpirajo uporabo kapecitabina za adjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom kolona (študija X-ACT, M66001). V tem preskušanju so randomizirali 1.987 bolnikov v zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor, dobili so 3-tedenske cikle v 24 tednih) ali s 5-FU in levkovorinom (*shema Mayo*: 20 mg/m<sup>2</sup> levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU v obliki intravenskega bolusa vsakih 28 dni – na prvi do peti dan 24 tednov). Glede na preživetje brez bolezní 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 bolezní 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. V vnaprej načrtovani multivariantni Coxovi analizi so dokazali superiornost kapecitabina v primerjavi s 5-FU/LV v obliki bolusa. V načrtu statistične analize so bili za vključitev v model vnaprej določeni naslednji dejavniki: starost, čas od operacije do randomizacije, spol, izhodiščna vrednost karcinoembrionalnega antigena (CEA), izhodiščno stanje bezgavk, država. V celotni randomizirani populaciji je bil kapecitabin superioren v primerjavi s 5-FU/LV v preživetju brez bolezní (razmerje ogroženosti 0,849; 95-odstotni interval zaupanja 0,739-0,976; p = 0,0212), kot tudi v celokupnem preživetju (razmerje ogroženosti 0,828; 95-odstotni interval zaupanja 0,705-0,971; p = 0,0203).

#### *Kombinirano adjuvantno zdravljenje pri raku kolona*

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z rakom kolona stadija III (Dukes' C) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom (*shema XELOX*) za adjuvantno zdravljenje raka kolona (preskušanje NO16968). V tem preskušanju so 944 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor; te 3-tedenske cikle so ponavljali 24 tednov) v kombinaciji z oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> v 2-urni infuziji 1. dan vsake 3 tedne); 942 bolnikov so randomizirali v zdravljenje s 5-FU in levkovorinom v obliki bolusa. V primarni analizi preživetja brez bolezní v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT, intent-to-treat), je bila shema XELOX signifikantno superiorna v primerjavi s 5-FU/LV (razmerje ogroženosti 0,80; 95-odstotni interval zaupanja 0,69-0,93; p = 0,0045). Delež triletnega preživetja brez bolezní je bil 71 % za shemo XELOX v primerjavi s 67 % za 5-FU/LV. Analiza preživetja brez ponovitve bolezní (sekundarni cilj preskušanja) te rezultate podpira; razmerje ogroženosti je bilo 0,78 za shemo XELOX v primerjavi s 5-FU/LV (95-odstotni interval zaupanja 0,67-0,92; p = 0,0024). Shema XELOX je pokazala trend k večjemu celokupnemu preživetju z razmerjem ogroženosti 0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,72-1,05; p = 0,1486), kar pomeni 13 % zmanjšanje tveganja za smrt. Delež celokupnega petletnega preživetja je bil 78 % za shemo XELOX v primerjavi s 74 % za 5-FU/LV. Podatki o učinkovitosti temeljijo na mediani časa opazovanja 59 mesecev za celokupno preživetje ter 57 mesecev za preživetje brez bolezní. Delež prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bil v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT), v skupini s shemo kombiniranega zdravljenja XELOX višji (21 %) v

primerjavi s skupino z monoterapijo s 5-FU/LV (9 %).

Samostojno zdravljenje s kapecitabinom pri metastatskem kolorektalnem raku

Podatki dveh enako zasnovanih multicentričnih, randomiziranih, kontroliranih preskušanj faze III (SO14695, SO14796) podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. V teh študijah so 603 randomizirane bolnike zdravili s kapecitabinom v tritedenskem ciklu jemanja 1.250 mg/m<sup>2</sup>/dvakrat na dan 14 dni, čemur je sledil enotedenski premor, 604 randomizirane bolnike pa s 5-FU in levkovorinom (*shema Mayo*: 20 mg/m<sup>2</sup> levkovorina intravensko, sledilo je 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU v obliki intravenskega bolusa vsakih 28 dni – na prvi do peti dan). Celokupen odgovor v randomiziranih skupinah (raziskovalčeva ocena) je bil 25,7 % (kapecitabin) v primerjavi s 16,7 % (*shema Mayo*);  $p < 0,0002$ . Mediana časa do napredovanja bolezni je bila 140 dni (kapecitabin) v primerjavi s 144 dnevi (*shema Mayo*). Mediana preživetja je bila 392 dni (kapecitabin) v primerjavi s 391 dnevi (*shema Mayo*). Trenutno še nimamo podatkov o primerjavi samostojnega zdravljenja s kapecitabinom s kombiniranim zdravljenjem v okviru prvega zdravljenja.

Kombinirano zdravljenje v prvi liniji metastatskega kolorektalnega raka

Podatki iz multicentrične, randomizirane, kontrolirane klinične študije faze III (NO16966) podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z oksaliplatinom ali v kombinaciji z oksaliplatinom in bevacizumabom v prvi liniji zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka. Študija je bila sestavljena iz dveh delov: začetnega dela iz dveh skupin, v katerem so 634 bolnikov randomizirali v dve različni skupini zdravljenja, po shemi XELOX ali shemi FOLFOX-4, in poznejšega dela s faktorjskim načrtom 2 x 2 v katerem so 1.401 bolnika randomizirali v štiri različne skupine zdravljenja, XELOX in placebo, FOLFOX-4 in placebo, XELOX in bevacizumab ter FOLFOX-4 in bevacizumab. Glejte preglednico 6 za sheme zdravljenja.

Preglednica 6. Sheme zdravljenja v študiji NO16966 (metastatski kolorektalni rak)

	Zdravljenje	Začetni odmerek	Shema zdravljenja
FOLFOX-4 ali FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> intravensko 2 h	oksaliplatin 1. dan, vsake 2 tedna
	levkovorin	200 mg/m <sup>2</sup> intravensko 2 h	levkovorin 1. in 2. dan, vsake 2 tedna 5-fluorouracil intravensko bolus/infuzija, oboje 1. in 2. dan, vsake 2 tedna
	5-fluorouracil	400 mg/m <sup>2</sup> intravensko bolus, sledi 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 h	
	placebo ali bevacizumab	5 mg/kg intravensko 30-90 min	1. dan, pred FOLFOX-4, vsake 2 tedna
XELOX ali XELOX + be vacizumab	oksaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> intravensko 2 h	oksaliplatin 1. dan, vsake 3 tedne kapecitabin peroralno dvakrat na dan 2 tedna (sledí 1-tedenski premor)
	kapecitabin	1.000 mg/m <sup>2</sup> peroralno dvakrat na dan	
	placebo ali bevacizumab	7,5 mg/kg intravensko 30-90 min	1. dan, pred XELOX, vsake 3 tedne
5-fluorouracil: intravenska injekcija v bolusu neposredno po levkovorinu			

Ne-inferiornost zdravljenja, ki vsebuje XELOX v primerjavi z zdravljenjem, ki vsebuje FOLFOX-4 v celokupni primerjavi, je bila dokazana glede na preživetje brez napredovanja bolezni v primerni populaciji bolnikov in populaciji bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti (glejte preglednico 7). Glede na rezultate za celokupno preživetje je zdravljenje po shemi XELOX enakovredno zdravljenju po shemi FOLFOX-4 (glejte preglednico 7). Primerjava zdravljenja po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom in zdravljenja po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom je bila vnaprej določena eksploratorna analiza. V tej primerjavi podskupin je bilo preživetje brez napredovanja bolezni v skupini, ki se je zdravila po shemi XELOX v kombinaciji z bevacizumabom, podobno kot v skupini, ki se je zdravila po shemi FOLFOX-4 v kombinaciji z bevacizumabom (razmerje ogroženosti

1,01; 97,5-odstotni interval zaupanja 0,84-1,22). Mediana spremljanja v času primarne analize v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti, je bila 1,5 leta; podatki iz analize po dodatnem enoletnem spremljanju so prav tako vključeni v preglednico 7. Analiza preživetja brez napredovanja bolezni ob zdravljenju (on-treatment progression-free survival) ni potrdila rezultata celotne analize preživetja brez napredovanja bolezni in celokupnega preživetja: razmerje ogroženosti za zdravljenje po shemi XELOX v primerjavi s FOLFOX-4 je bilo 1,24 (97,5-odstotni interval zaupanja 1,07-1,44). Čeprav je analiza občutljivosti pokazala, da na preživetje brez napredovanja bolezni ob zdravljenju vplivajo razlike med odmerjanji v shemah zdravljenja in čas ocene tumorja, popolne razlage tega rezultata niso našli.

Preglednica 7. Glavni rezultati o učinkovitosti za analizo ne-inferiornosti v študiji NO16966

<b>OSNOVNA ANALIZA</b>			
	<b>XELOX/XELOX + P/ XELOX + BEVACIZUMA B (EPP*: n = 967; ITT**: n = 1.017)</b>	<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BEVACIZ UMAB (EPP*: n = 937; ITT**: n = 1.017)</b>	
<b>Populacija</b>	<b>Mediana časa do dogodka (dnevi)</b>		<b>Razmerje ogroženosti (97,5 % CI)</b>
<b>Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parameter: Celokupno preživetje</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>DODATNO ENOLETNO SPREMLJANJE</b>			
<b>Populacija</b>	<b>Mediana časa do dogodka (dnevi)</b>		<b>Razmerje ogroženosti (97,5 % CI)</b>
<b>Parameter: Preživetje brez napredovanja bolezni</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parameter: Celokupno preživetje</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

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

Shema XELIRI so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom primerjali s 5-FU + irinotekanom (FOLFIRI) v treh randomiziranih študijah. Shema XELIRI je vključevala zdravljenje s kapecitabinom

1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan od 1. do 14. dne v tritedenskih ciklih v kombinaciji z irinotekanom 250 mg/m<sup>2</sup> 1. dan. V največji študiji (BICC-C) so bolnike randomizirali, da so kot odprto zdravljenje prejeli FOLFIRI (n = 144), 5-FU v bolusu (mIFL) (n = 145) ali XELIRI (n = 141). Dodatno so jih randomizirali v dvojno slepo zdravljenje s celekoksibom ali placebom. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 7,6 meseca za FOLFIRI, 5,9 meseca za mIFL (p = 0,004) za primerjavo s FOLFIRI) in 5,8 meseca za XELIRI (p = 0,015). Mediana celokupnega preživetja je bila 23,1 meseca za FOLFIRI, 17,6 meseca za mIFL (p = 0,09) in 18,9 meseca za XELIRI (p = 0,27). Bolniki, zdravljeni s XELIRI, so imeli več gastrointestinalnih toksičnosti v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s FOLFIRI (driska 48 % za XELIRI in 14 % za FOLFIRI).

V študiji EORTC so bolnike randomizirali, da so kot odprto zdravljenje prejeli FOLFIRI (n = 41) ali XELIRI (n = 44) in jih dodatno randomizirali v dvojno slepo zdravljenje s celekoksibom ali placebom. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupnega preživetja (OS) je bila krajša za XELIRI v primerjavi s FOLFIRI (PFS 5,9 v primerjavi z 9,6 meseca in OS 14,8 v primerjavi z 19,9 meseca). Dodatno so pri bolnikih, ki so prejeli shemo XELIRI, pogosteje poročali o driski (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI).

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

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

Podatki iz randomizirane klinične študije (Souglakos s sodelavci, 2012), ki je primerjala FOLFIRI + bevacizumab s XELIRI + bevacizumab, niso pokazali signifikantne razlike med zdravljenjema v preživetju brez napredovanja bolezni ali celokupnem preživetju. Bolnike so randomizirali, da so prejeli FOLFIRI in bevacizumab (skupina A, n = 167) ali XELIRI in bevacizumab (skupina B, n = 166). Pri skupini B so v shemi XELIRI uporabili kapecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 14 dni in irinotekan 250 mg/m<sup>2</sup> 1. dan. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila za FOLFIRI-bevacizumab 10,0 in za XELIRI-bevacizumab 8,9 meseca; p = 0,64, celokupno preživetje za FOLFIRI-bevacizumab je bilo 25,7 in za XELIRI-bevacizumab 27,5 meseca; p = 0,55, odgovor je bil 45,5 % za FOLFIRI-bevacizumab in 39,8 % za XELIRI-bevacizumab; p = 0,32. Pri bolnikih, zdravljenih s XELIRI + bevacizumabom, so poročali o signifikantno večji incidenci driske, febrilne nevtropenije in kožnih reakcij roka-noga kot pri bolnikih, zdravljenih s FOLFIRI + bevacizumabom. Signifikantno več je bilo tudi odlogov zdravljenja, zmanjšani odmerki in prekinitev zdravljenja.

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

Preglednica 8. Glavni rezultati o učinkovitosti za študijo AIO KRK.

	<i>shema XELOX + bevacizumab</i> (ITT: n = 127)	<i>spremenjena shema XELIRI + bevacizumab</i> (ITT: n = 120)	<i>razmerje ogroženosti</i> <b>95-% CI</b> <i>p vrednost</i>
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni po 6 mesecih</b>			
<b>ITT</b>	76 %	84 %	-
<b>95-% CI</b>	69 - 84 %	77 - 90 %	
<b>Mediana preživetja brez napredovanja bolezni</b>			
<b>ITT</b>	10,4 meseca	12,1 meseca	0,93
<b>95-% CI</b>	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07 <i>p = 0,30</i>
<b>Mediana celokupnega preživetja</b>			
<b>ITT</b>	24,4 meseca	25,5 meseca	0,90
<b>95-% CI</b>	19,3 - 30,7	21,0 - 31,0	0,68 - 1,19 <i>p = 0,45</i>

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

Kombinirano zdravljenje v drugi liniji metastatskega kolorektalnega raka

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

Preglednica 9. Glavni rezultati o učinkovitosti za analizo ne-inferiornosti v študiji NO16967

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

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

### Napredovali rak želodca

Podatki iz multicentričnega, randomiziranega, kontroliranega kliničnega preskušanja faze III pri bolnikih z napredovalim rakom želodca podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (ML17032). V tem preskušanju so 160 bolnikov randomizirali v zdravljenje s kapecitabinom (1.000 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, sledil je 7-dnevni premor) in cisplatinom (80 mg/m<sup>2</sup>, v 2-urni infuziji vsake 3 tedne). V zdravljenje s 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> na dan, v kontinuirani infuziji od 1. do 5. dne vsake 3 tedne) in cisplatinom (80 mg/m<sup>2</sup>, v 2-urni infuziji 1. dan, vsake 3 tedne) pa so skupno randomizirali 156 bolnikov. Kapecitabin je bil v kombinaciji s cisplatinom ne-inferioren kombinaciji 5-FU in cisplatinu 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 meseca (5-FU + cisplatin). Razmerje ogroženosti za trajanje preživetja (celokupnega) je bilo podobno razmerju ogroženosti za preživetje brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženosti 0,85; 95-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 faze III, ki je primerjala kapecitabin s 5-FU in oksaliplatinom s cisplatinom pri bolnikih z napredovalim rakom želodca, podpirajo uporabo kapecitabina v prvi liniji zdravljenja napredovalega raka želodca (REAL-2). V tem preskušanju sta bila 1.002 bolnika randomizirana v eno od naslednjih štirih skupin po 2 x 2 faktorskem načrtu:

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

Analiza primarne učinkovitosti pri populaciji po protokolu je za celokupno preživetje dokazala, da so sheme osnovane na kapecitabinu ne-inferiorne shemam osnovanim na 5-FU (razmerje ogroženosti 0,86; 95-odstotni interval zaupanja 0,80-0,99), sheme osnovane na oksaliplatinu pa ne-inferiorne shemam osnovanim na cisplatinu (razmerje ogroženosti 0,92; 95-odstotni interval zaupanja 0,80-1,10). Mediana celokupnega preživetja je bila 10,9 meseca pri shemah osnovanih na kapecitabinu in 9,6 meseca pri shemah, osnovanih na 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila 10,0 meseca pri shemah osnovanih na cisplatinu in 10,4 meseca pri shemah, osnovanih na oksaliplatinu.

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

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

Meta-analiza šestih kliničnih preskušanj (študije SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podpira zamenjavo 5-FU s kapecitabinom pri zdravljenju raka prebavil, samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili. Skupna analiza je zajela 3.097 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, in 3.074 bolnikov, katerih zdravljenje je vključevalo 5-FU. Mediana celokupnega preživetja je bila pri bolnikih, katerih zdravljenje je vključevalo kapecitabin, 703 dni (95-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, ne-inferiorno zdravljenju, ki vključuje 5-FU.

## Rak dojk

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

Podatki kontroliranega, randomiziranega, multicentričnega kliničnega preskušanja faze III podpirajo uporabo kapecitabina v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje lokalne napredovale ali metastatske oblike raka dojk po neuspehi citotoksični antraciklinski kemoterapiji. 255 bolnikov, randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo zdravljenje s kapecitabinom (1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, sledil je enotedenski premor, in docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). 256 bolnikov, randomizirano vključenih v preskušanje, je prejelo le docetaksel (100 mg/m<sup>2</sup> v obliki enourne intravenske infuzije vsake 3 tedne). Daljše preživetje je bilo v skupini bolnikov, ki je prejela kombinirano zdravljenje kapecitabina in docetaksela ( $p = 0,0126$ ). Mediana preživetja v skupini, ki je prejela kapecitabin in docetaksel, je bila 442 dni, v skupini, ki je jemala le docetaksel, pa 352 dni. Celokupni objektivni odziv celotne vključene populacije je bil po oceni raziskovalca 41,6 % v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, ter 29,7 % v skupini, ki je jemala le docetaksel ( $p = 0,0058$ ). Čas do napredovanja bolezni je bil v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, daljši ( $p < 0,0001$ ). Mediana časa do napredovanja bolezni v skupini, ki je jemala kapecitabin in docetaksel, je bila 186 dni, v skupini, ki je jemala le docetaksel, pa 128 dni.

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

Podatki dveh multicentričnih kliničnih preskušanj faze II podpirajo samostojno uporabo kapecitabina za zdravljenje bolnikov po neuspelem zdravljenju s taksani in neuspelem zdravljenju z antraciklinsko kemoterapijo ter pri bolnikih, kjer antraciklini niso indicirani. V preskušanjih je bilo 236 bolnikov zdravljenih s kapecitabinom (odmerek 1.250 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan 2 tedna, sledi en teden premora). Celotni objektivni odziv po oceni raziskovalca je bil v prvem preskušanju 20 %, v drugem pa 25 %. Mediana časa do napredovanja bolezni je bila v prvem preskušanju 93, v drugem pa 98 dni. Mediana preživetja je bila 384 in 373 dni.

## Vse indikacije

Meta-analiza 14 kliničnih preskušanj s podatki od več kot 4.700 bolnikov, zdravljenih s kapecitabinom samim ali v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije pri več indikacijah (rak kolona, kolorektalni rak, rak želodca in rak dojk) je pokazala, da so imeli bolniki, pri katerih se je razvil sindrom roka–noga, daljše celokupno preživetje v primerjavi z bolniki, ki niso imeli tega sindroma; mediana celokupnega preživetja je bila 1.100 dni (95-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 zahteve za izvedbo študij z kapecitabinom za vse podskupine pediatrične populacije z adenokarcinomom kolona in rektuma, želodčnim adenokarcinomom in rakom dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko kapecitabina so ocenjevali v odmerkih od 502 do 3.514 mg/m<sup>2</sup>/dan. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) in 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR), ki so jih izmerili prvi in štirinajsti dan, so bili podobni. AUC 5-FU je bila od 30 do 35 % višja štirinajstega dne. Če zmanjšamo odmerek kapecitabina, se sistemska izpostavljenost 5-FU zaradi nelinearne farmakokinetike aktivnega presnovka zmanjša bolj kot sorazmerno z odmerkom.

### Absorpcija

Po peroralnem zaužitju se kapecitabin absorbira hitro in v velikem obsegu, nato pa se v velikem obsegu pretvori v presnovka 5'-DFCR in 5'-DFUR. Jemanje s hrano zmanjša hitrost absorpcije kapecitabina, kar pa ima le neznamenit vpliv na AUC 5'-DFUR in na AUC presnovka 5-FU. Pri odmerku 1.250 mg/m<sup>2</sup> ob jemanju po obroku so bile na 14. dan največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$  v µg/ml) za kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU in FBAL 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 in 5,46. Časi do dosega največje plazemske koncentracije ( $T_{max}$  v urah) so bili 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 in 3,34. Vrednosti  $AUC_{0-\infty}$  v µg•h/ml so znašale 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 in 36,3.

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

Kapecitabin se najprej pretvori z jetrno karboksilesterazo v 5'-DFCR, ta pa se prek citidin deaminaze, ki se nahaja v jetrih in tumorskih tkivih, naprej pretvori v 5'-DFUR. Nadaljnja katalitska aktivacija 5'-DFUR poteka s timidin fosforilazo. Encime, ki so vpleteni v katalitsko aktivacijo, najdemo v tumorskih tkivih, v majhnih koncentracijah pa tudi v zdravih tkivih. Postopna encimska biotransformacija kapecitabina v 5-FU daje večje koncentracije v tumorskih tkivih. Pri kolorektalnih tumorjih je generacija 5-FU močno lokalizirana v tumorskih stromalnih celicah. Po peroralnem zaužitju kapecitabina je pri bolnikih s kolorektalnim rakom razmerje koncentracij 5-FU v kolorektalnih tumorjih znašalo v primerjavi s sosednjimi tkivi 3,2 (območje 0,9 do 8,0). Razmerje koncentracij 5-FU v tumorjih v primerjavi s plazmo je bilo 21,4 (območje 3,9 do 59,9, n = 8), razmerje med zdravimi tkivi in plazmo pa 8,9 (območje 3,0 do 25,8, n = 8). Aktivnost timidin fosforilaze je štirikrat večja v primarnih kolorektalnih tumorjih kot v sosednjih zdravih tkivih. Imunohistokemične študije kažejo, da se timidin fosforilaza večinoma nahaja v tumorskih stromalnih celicah.

5-FU se nadalje presnovi z encimom DPD v precej manj toksični dihidro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>). Dihidropirimidinaza cepi pirimidinski obroč, pri čemer nastane 5-fluoro-ureidopropionska kislina (FUPA). Na koncu β-ureido-propionaza cepi FUPA v FBAL, ki se izloči z urinom. Na hitrost pretvorbe ključno vpliva DPD. Pomanjkanje DPD lahko vodi do povečane toksičnosti kapecitabina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Izločanje

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

### Kombinirano zdravljenje

Raziskave faze I, ki so ocenjevale učinek kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela ali paklitaksela in obratno, niso pokazale vplivov kapecitabina na farmakokinetiko docetaksela ali paklitaksela ( $C_{max}$  in AUC). Prav tako niso pokazale vplivov docetaksela ali paklitaksela na farmakokinetiko 5'-DFUR.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Populacijsko farmakokinetično študijo so opravili po zdravljenju 505 bolnikov s kolorektalnim rakom, ki so prejeli 1.250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabina dvakrat na dan. Spol, prisotnost ali odsotnost zasevkov v jetrih, splošno bolnikovo stanje, celokupni bilirubin, serumski albumin, aspartat-aminotransferaza (AST) in alanin-aminotransferaza (ALT) niso statistično značilno vplivali na farmakokinetiko 5'-DFUR, 5-FU in FBAL.

### Bolniki z jetrno okvaro zaradi zasevkov v jetrih

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

### Bolniki z ledvično okvaro

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

### Starejši bolniki

Na osnovi podatkov populacijske farmakokinetične študije, ki je zajela bolnike z velikim razponom v letih (27 do 86 let) in 234 bolnikov (46 %), starih 65 let ali starejših, so ugotovili, da starost ne vpliva na farmakokinetiko 5'-DFUR in 5-FU. AUC za FBAL je z leti naraščala (20 % povečanje v letih daje 15 % povečanje AUC za FBAL). Razlog za povečanje je verjetno sprememba ledvičnega delovanja.

### Etnični dejavniki

Po peroralnem dajanju 825 mg/m<sup>2</sup> kapecitabina dvakrat na dan 14 dni so japonski bolniki (n = 18) imeli približno 36 % nižjo C<sub>max</sub> in 24 % nižjo AUC kapecitabina kakor kavkaški bolniki (n = 22). Japonski bolniki so imeli v primerjavi s kavkaškimi bolniki prav tako približno 25 % nižjo C<sub>max</sub> in 34 % nižjo AUC za FBAL. Klinični pomen teh razlik ni poznan. Značilnih razlik v izpostavljenosti drugim presnovkom (5'-DFUR, 5'-DFUR in 5-FU) ni bilo.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je dnevno jemanje kapecitabina pri opicah *cynomolgus* in miših povzročilo toksične učinke na gastrointestinalni, limfni in krvni sistem, ki so sicer tipični za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Opazili so tudi toksični učinek kapecitabina na kožo, znan kot degenerativne/regresivne spremembe. Kapecitabin ni toksično učinkoval na jetra in centralni živčni sistem. Toksično delovanje na srce in ožilje (podaljšanje intervalov PR in QT) so opazili pri opicah *cynomolgus* po intravenskem dajanju (100 mg/kg), po večkratnem peroralnem dajanju (1.379 mg/m<sup>2</sup>/dan) pa ne.

Dveletna študija pri miših ni pokazala kancerogenega delovanja kapecitabina.

Med standardnimi študijami fertilitnosti so pri mišjih samicah, ki so prejemale kapecitabin, opazili motnjo plodnosti, ki je po prenehanju jemanja izginila. Med 13-tedensko študijo so se pri mišjih samcih pojavile atrofične in degenerativne spremembe na reproduktivnih organih, ki so po prenehanju jemanja kapecitabina izginile (glejte poglavje 4.6).

V študijah o embriotoksičnosti in teratogenosti pri miših so opazili od odmerka odvisno povečanje odmrtja ploda in teratogenost. Pri višjih odmerkih so opice povrgle, zasledili so tudi pogin zarodka. Dokazov o teratogenosti ni bilo.

Kapecitabin *in vitro* pri bakterijah (Amesov test) ali celicah sesalcev (*kitajski hrček V79/HPRT*, metoda genske mutacije) ni bil mutagen. Podobno kakor drugi nukleozidni analogi, kot je 5-FU, je bil kapecitabin v človeških limfocitih klastogen (*in vitro*), mikronukleozni test (*in vivo*) v celicah kostnega mozga miši pa je imel pozitivno tendenco.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

Brezvodna laktoza

Mikrokristalna celuloza (E 460)

Premrežen natrijev karmelozat (E 468)

Hipromeloza (E 464)

Magnezijev stearat (E 572)

## Filmska obloga

### Kapecitabine medac 150 mg filmsko obložene tablete

Hipromeloza (E 464)

Smukec

Titanov dioksid (E 171)

Rdeči železov oksid (E 172)

Rumeni železov oksid (E 172)

### Kapecitabine medac 500 mg filmsko obložene tablete

Hipromeloza (E 464)

Smukec

Titanov dioksid (E 171)

Rdeči železov oksid (E 172)

Rumeni železov oksid (E 172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Aluminijeve/aluminijeve pretisne omote.

Velikosti pakiranja: 28, 30, 56, 60, 84, 112 ali 120 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Upoštevati je treba postopke za varno ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

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

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

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

EU/1/12/802/001-007

EU/1/12/802/029-035

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

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 19. november 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 16. junij 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

04/2022

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.