

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ecansya 150 mg filmom obložene tablete
Ecansya 300 mg filmom obložene tablete
Ecansya 500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ecansya 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg laktoze.

Ecansya 300 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg kapecitabina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg laktoze.

Ecansya 500 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ecansya 150 mg filmom obložene tablete

Tablete su svijetle boje breskve, duguljaste, bikonveksne tablete 11,4 mm dužine i 5,3 mm širine, s utisnutom oznakom „150“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ecansya 300 mg filmom obložene tablete

Tablete su bijele do gotovo bijele boje, duguljaste, bikonveksne tablete 14,6 mm dužine i 6,7 mm širine, s utisnutom oznakom „300“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Ecansya 500 mg filmom obložene tablete

Tablete su boje breskve, duguljaste, bikonveksne tablete 15,9 mm dužine i 8,4 mm širine, s utisnutom oznakom „500“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ecansya je indicirana za liječenje:

- adjuvantno liječenje bolesnika nakon operacije karcinoma kolona stadija III (stadij C prema Duksovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 5.1).
- metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 5.1).

- za prvu liniju liječenja uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji s protokolom temeljenim na platini (vidjeti dio 5.1).
- u kombinaciji s docetakselom (vidjeti dio 5.1) za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične kemoterapije. Prethodna terapija je morala uključivati antraciklin.
- kao monoterapija za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha kemoterapijskog protokola koji se sastojao od kombinacije taksana i antraciklina ili u slučajevima u kojima daljnje liječenje antraciklinima nije indicirano.

4.2 Doziranje i način primjene

Kapecitabin 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 Ecansya 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, liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m² i uzima 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 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 kada se primjenjuje dvaput dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze 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 1. dana. Primjena bevacizumaba u kombinacijskom protokolu ne utječe na početnu dozu kapecitabina. U bolesnika koji uzimaju kapecitabin u kombinaciji s cisplatinom, potrebno je prije primjene cisplatina provesti 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 uzima se dvaput dnevno tijekom 14 dana nakon čega slijedi 7 dana pauze, 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 Ecansya

Tablica 1 Izračuni standardnih i smanjenih doza prema tjelesnoj površini 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, 300 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima 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	300 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	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Tablica 2 Izračuni standardnih i smanjenih 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, 300 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima 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	300 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	-	1	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Prilagodba doze tijekom liječenja

Općenito

Toksičnost koja se javlja kao posljedica liječenja kapecitabinom moguće je kontrolirati simptomatskim liječenjem i/ili prilagodbom doze (prekid liječenja ili smanjenje doze). Nakon smanjenja doze ona se ne smije ponovno povećavati. Kod pojave toksičnih reakcija za koje liječnik koji provodi liječenje smatra da vjerojatno neće postati ozbiljne ili opasne po život, primjerice kod alopecije, poremećaja okusa ili promjena na noktima, liječenje se može nastaviti istom dozom bez njenog smanjenja 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 izostavljene zbog toksičnosti ne smiju se nadoknađivati. Sljedeća tablica pokazuje preporučene prilagodbe doze zbog toksičnosti:

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

Stupanj toksičnosti*	Promjene doze unutar jednog ciklusa liječenja	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 smatra 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 kada 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 lijeka (lijeкова).

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

Ako se tijekom 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.

Ukoliko je liječenje drugim lijekom ili lijekovima 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.

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

Prilagodbe doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje kontinuirano 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 za drugi lijek (lijekove).

Prilagodba doze u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre nema dovoljno podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka 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

Primjena kapecitabina je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatinina manji od 30 ml/min, izračunat prema Cockcroft Gaultovoj formuli). Incidencija nuspojava 3. i 4. stupnja u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (početni klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u odnosu na ukupnu populaciju. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije na početku liječenja preporučuje se smanjenje doze na 75% početne doze od 1250 mg/m². U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije na početku liječenja nije potrebno smanjenje početne doze ako ona iznosi 1000 mg/m². U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (početnim klirensom kreatinina 51-80 ml/min) nije potrebna prilagodba početne doze. Pažljivo praćenje i odgovarajući prekid liječenja preporučuju se u slučaju bolesnika koji razviju 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 ispod 30 ml/min liječenje lijekom Ecansya treba prekinuti. Preporuke o prilagodbi doziranja u slučaju oštećenja bubrežne funkcije odnose se i na monoterapiju i na kombiniranu primjenu (vidjeti također dio ispod „Starije osobe“).

Starije osobe

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

Pri primjeni kapecitabina u kombinaciji s drugim lijekovima stariji bolesnici (≥ 65 godina) su imali više nuspojave 3. i 4. stupnja 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 nuspojave 3. ili 4. stupnja i ozbiljnih nuspojava povezanih s liječenjem (vidjeti dio 5.1). Bolesnicima u dobi od 60 ili više godina preporučuje se smanjenje 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 kapecitabina u pedijatrijskoj populaciji u indikacijama karcinoma kolona, kolorektalnog karcinoma, karcinoma želuca i karcinoma dojke.

Način primjene

Ecansya tablete moraju se progutati cijele s vodom najkasnije 30 minuta nakon obroka.

Ecansya tablete ne smiju se drobiti ni lomiti.

4.3 Kontraindikacije

- Prethodne teške i neočekivane nuspojave na fluoropirimidinsku terapiju,
- Preosjetljivost na kapecitabin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili na fluorouracil,
- Poznat potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4),
- Tijekom trudnoće i dojenja,
- Bolesnici s teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom,
- Bolesnici s teškim oštećenjem jetre,
- Bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min),
- Nedavno ili istodobno liječenje brivudinom (za informacije 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, palmarno-plantarna eritrodizesteziya). Većina ovih nuspojava je reverzibilna i ne zahtijeva trajni prekid liječenja, iako može biti potrebno izostaviti ili smanjiti dozu.

Proljev

Bolesnike s teškim proljevom treba pažljivo nadzirati te im u slučaju dehidracije nadoknađivati tekućinu i elektrolite. Dozvoljena 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 4. stupnja definira se kao porast broja stolica na ≥ 10 stolica dnevno ili pojava izrazito krvavih proljeva ili pak kao potreba za parenteralnom nadoknadom tekućine. Doza se smanjuje 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. Dehidracija 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. Ukoliko je potrebno, dozu treba prilagoditi ovisno o nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Sindrom šaka-stopalo

Sindrom šaka-stopalo poznat i kao kožna reakcija na šakama i stopalima ili palmarno-plantarna eritrodizesteziya ili akralni eritem izazvan kemoterapijom.

Sindrom šaka-stopalo 1. stupnja definiran je utrnulošću, dizestezijom/parestezijom, trncima, bezbolnim otokom ili eritemom šaka i/ili stopala i/ili nelagodnom koja ne ometa bolesnika u svakodnevnim aktivnostima.

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

Sindrom šaka-stopalo 3. stupnja očituje se vlažnim ljuštenjem, ulceriranjem, 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 smanjiti. Kada se kapecitabin i cisplatin primjenjuju u kombinaciji, ne preporučuje se uzimanje 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 dekspanthenol djelotvoran za profilaksu sindroma šaka-stopalo u bolesnika liječenih lijekom Ecansya.

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-intervalu). Nuspojave mogu biti češće u bolesnika s anamnezom koronarne bolesti. Srčane aritmije (uključujući fibrilaciju ventrikula, torsade de pointes i bradikardiju), angina pectoris, infarkt miokarda, srčano zatajenje 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).

Hipokalcijemija ili hiperkalcijemija

Hipokalcijemija ili hiperkalcijemija je zabilježena tijekom liječenja kapecitabinom. Pozornost treba obratiti na bolesnike s već postojećom hipokalcijemijom ili hiperkalcijemijom (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. Bolesnicima koji istodobno 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).

Brivudin

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 jetre, primjenu kapecitabina treba pomno nadzirati 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 uzimanje lijeka izazove povećanje vrijednosti bilirubina $>3,0$ x iznad gornje granice normale ili jetrenih aminotransferaza (ALT, AST) $>2,5$ x iznad gornje granice normale. Monoterapija kapecitabinom može se nastaviti kada vrijednosti bilirubina padnu $\leq 3,0$ x iznad gornje granice normale, odnosno ako jetrene aminotransferaze padnu $\leq 2,5$ x iznad gornje granice normale.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Deficit 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.

Potpuni 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 lijekom Ecansya (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 lijeka Ecansya 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 DPDa

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 c.1236G>A/HapB3 2,6-6,3 % i za c.1679T>G od 0,07 do 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

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

S obzirom da ovaj lijek sadržava kao pomoćnu tvar laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ecansya tablete ne smiju se drobiti ni lomiti. U slučaju izlaganja bolesnika ili njegovatelja zdrobljenim ili prelomljenim Ecansya 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 osoba.

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 moraju 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 interakcije između kapecitabina i drugih supstrata CYP2C9. Potreban je oprez kada se kapecitabin primjenjuje istodobno sa supstratima 2C9 (npr. fenitoinom). Vidjeti i interakcije s kumarinskim antikoagulantima u nastavku te 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 uzimanja kapecitabina. U jednom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, nakon jednokratne doze varfarina od 20 mg, uzimanje kapecitabina povećalo je AUC S-varfarina za 57% te vrijednosti INR za 91%. Budući da nije bilo utjecaja na metabolizam R-varfarina, ovi rezultati pokazuju 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

Povećana koncentracija fenitoina u plazmi, koja je u pojedinačnim slučajevima dovela do pojave simptoma intoksikacije fenitoinom, zabilježena je tijekom istodobnog uzimanja kapecitabina i fenitoina. U bolesnika koji istodobno uzimaju kapecitabin i fenitoin potrebno je redovito pratiti porast koncentracije fenitoina u plazmi.

Folinatna kiselina/folatna kiselina

Ispitivanje kombinirane primjene kapecitabina i folinatne kiseline pokazalo je da folinatna kiselina nema većeg utjecaja na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita. Međutim, folinatna kiselina djeluje na farmakodinamiku kapecitabina te njegova toksičnost može biti povećana folinatnom 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 folinatnom 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 folatne kiseline zbog deficijencije folata, s obzirom na sličnost između folinatne i folatne 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 istodobnu 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 i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m² dnevno, a u kombinaciji s radioterapijom kod karcinoma rektuma MTD kapecitabina iznosi 2000 mg/m² dnevno pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni ili pri uzimanju 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, slobodnom platinu ili ukupnom platinu.

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 uzimaju najkasnije 30 minuta nakon jela. 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 reproduktivne 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; međutim, može se pretpostaviti da kapecitabin može štetiti plodu ako se daje trudnim ženama. 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 u trudnoći.

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 tijekom liječenja kapecitabinom i još 2 tjedna nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lijeka Ecansya na plodnost. U pivotalna ispitivanja lijeka Ecansya 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.

U ispitivanjima na životinjama opaženi su učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ecansya malo ili 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 temelji se 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 metastatskim karcinomom dojke, metastatskim kolorektalnim karcinomom i u adjuvantno liječenih bolesnika s karcinomom kolona. Vidjeti dio 5.1 radi detalja o najvažnijim ispitivanjima, uključujući njihov dizajn i glavne rezultate o djelotvornosti.

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

Tablični popis nuspojava

Nuspojave za koje ispitivač smatra da su 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 ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), 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 (M66001, SO14695, 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 medicinski značajnima</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	infekcija herpes virusom, nazofaringitis, infekcija donjeg dišnog sustava	sepsa, infekcija mokraćnog sustava, celulitis, tonzilitis, upala ždrijela, oralna kandidijaza, gripa, 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)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	anoreksija	dehidracija, gubitak tjelesne težine	šećerna bolest, hipokalijemija, poremećaj teka, malnutricija, hipertrigliceridemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	nesanica, depresija	stanje smetenosti, napad panike, depresivno raspoloženje, smanjen libido	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	-	glavobolja, letargija, omaglica, parestezija, disgeuzija	afazija, oštećenje pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, poremećaji osjeta, periferna neuropatija	toksična leukoencefalopatija (vrlo rijetko)

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 medicinski značajnima</i>	Rijetko/vrlo rijetko <i>(iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)</i>
<i>Poremećaji oka</i>	-	pojačano suzenje konjunktivitis, nadražaj očiju	smanjena oštrina vida, diplopija	stenozna 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 pectoris, ishemija miokarda/infarkt, fibrilacija atrija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije	fibrilacija ventrikula (rijetko), produljenje QT-intervala (rijetko), Torsade de pointes (rijetko), bradikardija, vazospazam (rijetko)
<i>Krvožilni poremećaji</i>	-	tromboflebitis	duboka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, navale vrućine, periferna hladnoća	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	-	dispneja, epistaksa, kašalj, rinoreja	plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza, astma, astma dispneja pri naporu	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	proljevanje, povraćanje, mučnina, stomatitis, bol u abdomenu	gastrointestinalno krvarenje, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, flatulencija, suha usta	opstrukcija rada crijeva, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bol u donjem dijelu abdomena, ezofagitis, nelagoda u abdomenu, gastroezofagealni refluks, kolitis, krv u stolici	

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 medicinski značajnima</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	-	hiperbilirubinemija, odstupanja u testovima jetrene funkcije	žutica	zatajenje jetre (rijetko), kolestatski hepatitis (rijetko)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske**	osip, alopecija, eritem, suha koža, svrbež, hiperpigmentacija kože, makularni osip, ljuštenje kože, dermatitis, poremećaj pigmentacije, promjene na noktima	mjehurići, vrijed kože, osip, urtikarija, fotosenzibilna reakcija, 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 udovima, bol u leđima, artralgijska	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 primjene</i>	umor, astenija	vrućica, periferni edem, malaksalost, bol u prsištu	edemi, zimica, bolest slična gripi, tresavice, povišena tjelesna temperatura	

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

Kapecitabin u kombiniranoj terapiji

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 ukupne učestalosti (vrlo često ili često) prema najvećoj incidenciji primijećenoj u bilo kojem od glavnih ispitivanja i navode se samo ako su **dodatno** primijećene uz one već zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili ako je njihova **učestalost veća** u usporedbi s monoterapijom kapecitabinom (vidjeti Tablicu 4). Manje česte nuspojave koje su prijavljene kod kapecitabina u kombiniranoj terapiji su u skladu s nuspojavama prijavljenima kod monoterapije kapecitabinom ili prijavljenima kod monoterapije lijekom koji se može primjenjivati u kombinaciji (kombinacijski lijek) (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 kod docetaksela ili oksaliplatina, povišeni krvni tlak kod bevacizumaba); ipak pogoršanje istih zbog uzimanja 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 s **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	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	smanjen apetit	hipokalijemija, hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hipokalcijemija, hiperglikemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	poremećaji spavanja, anksioznost	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	parestezija, dizestezija, 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 atrijske, ishemija miokarda/infarkt	
<i>Krvožilni poremećaji</i>	edem donjih udova, hipertenzija, ⁺ embolija i tromboza	crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija, hipertenzivna kriza, navale vrućine, flebitis	

Organski sustav	Vrlo često <i>Svi stupnjevi</i>	Često <i>Svi stupnjevi</i>	Rijetko/vrlo rijetko (iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet)
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>	grlobolja, dizesteziya ždrijela	štucavica, faringolaringealna bol, disfonija	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija, dispepsija	krvarenje u gornjem dijelu probavnog sustava, ulceracije usne šupljine, gastritis, distenzija abdomena, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u usnoj šupljini, disfagija, rektalno krvarenje, bol u donjem dijelu abdomena, oralna dizesteziya, oralna paresteziya, oralna hipoesteziya, nelagoda 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 tkiva</i>	mialgija, artralgiya, bol u ekstremitetima	bol u čeljusti, spazmi mišića, trizmus, 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 slična gripi, ⁺ vrućica, reakcije na infuziju, reakcije na mjestu injiciranja, bol na mjestu davanja infuzije, bol na mjestu injiciranja	
<i>Ozljeđe, otrovanja i proceduralne komplikacije</i>	-	kontuzija	

⁺ Za svaki pojam učestalost se temeljila na nuspojavama svih stupnjeva. Za pojmove označene s „+“ učestalost se temeljila na nuspojavama 3.-4. stupnja. Nuspojave su razvrstane prema najvišoj 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 koja je primijenjena 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 (ispitivanjima 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 kombinacijom kapecitabina i docetaksela zbog metastatskog karcinoma dojke. Za dozu kapecitabina od 1000 mg/m² koja je primijenjena 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.

Metaanaliza 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom ili kapecitabinom u 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 medijana vremena od 239 [95% CI 201; 288] dana od početka liječenja s kapecitabinom. U svim ispitivanjima sljedeći nezavisni čimbenici su bili statistički značajno povezani s povećanim rizikom razvoja sindroma šaka-stopalo: povećana početna doza kapecitabina (u gramima), smanjena kumulativna doza kapecitabina (0,1*kg), povećanje intenziteta relativne doze u prvih šest tjedana, produženje liječenja u ispitivanju (tjedni), starija životna dob (u intervalima od 10 godina), ženski spol i dobar ECOG status na početku liječenja (0 nasuprot $\geq$ 1).

Proljev (vidjeti dio 4.4)

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

Rezultati metaanalize 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom su pokazali da su u svim ispitivanjima sljedeći nezavisni čimbenici bili statistički značajno povezani s povećanim rizikom pojave proljeva: povećana početna doza kapecitabina (u gramima), produženje liječenja u ispitivanju (tjedni), starija životna dob (u intervalima od 10 godina) i ženski spol. Sljedeći nezavisni čimbenici su bili statistički značajno povezani sa smanjenim rizikom pojave proljeva: povećana 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% su bile povezane s uporabom kapecitabina kao monoterapije, temeljeno na analizi združenih podataka o kliničkoj sigurnosti primjene iz 7 kliničkih ispitivanja na 949 bolesnika (2 faze III i 5 faza II kliničkih ispitivanja 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 uzimanjem 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

Starije osobe (vidjeti dio 4.2)

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

Rezultati metaanalize 14 kliničkih ispitivanja na više od 4700 bolesnika liječenih kapecitabinom pokazali su da je u svim ispitivanjima starija životna dob (u intervalima od 10 godina) statistički značajno povezana s povećanim rizikom razvoja sindroma šaka-stopalo i proljeva i smanjenim rizikom razvoja neutropenije.

Spol

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

Oštećenje bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2)

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

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 prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Akutno predoziranje očituje se mučninom, povraćanjem, proljevom, mukozitisom, gastrointestinalnom iritacijom i krvarenjem te depresijom koštane srži.

Liječenje

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: antineoplastici, antimetaboliti, ATK oznaka: L01BC06

Kapecitabin je necitotoksični fluoropirimidin karbamat, koji djeluje kao peroralno primijenjeni prethodnik citotoksične tvari 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 nižoj razini. Na ksenografskim modelima humanog karcinoma kapecitabin je pokazao sinergistički učinak u kombinaciji s docetakselom, što se može dovesti u vezu s povećanjem aktivnosti timidin fosforilaze uzrokovane docetakselom.

Postoje dokazi da u anaboličkom putu metabolizma 5-FU blokira reakciju metilacije deoksiuridilne kiseline u timidilnu kiselinu, interferirajući tako sa sintezom deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Ugradnja 5-FU dovodi do inhibicije sinteze RNK i proteina. Budući da su DNK i RNK nužne za diobu i rast stanice, učinak 5-FU može stvoriti nedostatak 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 multicentričnog, randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s

karcinomom kolona stadija III (stadij C prema Dukesovoj klasifikaciji) podržavaju primjenu kapecitabina u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom kolona (ispitivanje XACT; M66001). U tom ispitivanju slučajnim odabirom 1987 bolesnika liječeno je kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno kroz 2 tjedna nakon čega slijedi jednotjedna pauza, ciklusi u 3-tjednim intervalima u razdoblju od 24 tjedna) ili 5-FU i leukovorinom (Mayo protokol: 20 mg/m² leukovorina intravenski i 425 mg/m² 5-FU intravenski u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana u razdoblju od 24 tjedna). Kapecitabin je bio najmanje jednako učinkovit kao 5-FU/LV intravenski prema analizi preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika liječenih po protokolu (omjer hazarda 0,92; 95% interval pouzdanosti (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 iznosio je 6,9 godina. Multivarijatna Cox analiza pokazala je superiornost kapecitabina u odnosu na bolus primjenu 5-FU/LV. Sljedeći čimbenici bili su prethodno specificirani u statističkoj analizi uključivanja 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 pokazao superiornijim u odnosu na 5-FU/LV u preživljenju bez znakova bolesti (omjer hazarda 0,849; 95% CI: 0,739–0,976; p = 0,0212) kao i u sveukupnom preživljenju (omjer hazarda 0,828; 95% CI: 0,705–0,971; p = 0,0203).

Kombinirana terapija u adjuvantnom liječenju karcinoma kolona

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u bolesnika s karcinomom kolona stadija III (Dukes C) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom liječenju bolesnika s karcinomom kolona (ispitivanje NO16968). U tom ispitivanju slučajnim odabirom 944 bolesnika liječeno je kapecitabinom u 3-tjednim ciklusima tijekom 24 tjedna (1000 mg/m² dvaput dnevno u trajanju od 2 tjedna, nakon čega slijedi jednotjedna pauza) u kombinaciji s oksaliplatinom (130 mg/m² u intravenskoj infuziji kroz 2 sata prvog dana ciklusa, svaka 3 tjedna); 942 bolesnika randomizirano je za liječenje bolusom 5-FU i leukovorinom. Primarnom analizom preživljenja bez znakova bolesti u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje XELOX se pokazao značajno superiornijim u odnosu na 5-FU/LV (omjer hazarda=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 sekundarnu mjeru ishoda ispitivanja, preživljenje bez znakova povrata bolesti, potvrđuje te rezultate s omjerom hazarda 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 hazarda od 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), što znači 13%-tno 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 medijanu vremena 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 skupina od 603 bolesnika randomizirana za liječenje kapecitabinom (1250 mg/m²/dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedio 1 tjedan pauze, u ciklusima od 3 tjedna). Skupina od 604 bolesnika randomizirana je za liječenje 5-FU i leukovorinom (Mayo protokol: 20 mg/m² leukovorina intravenski i zatim 425 mg/m² 5-FU intravenski u bolusu od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (prema prosudbi istraživača) bio je 25,7% (kapecitabin) nasuprot 16,7% (Mayo protokol), p < 0,0002. Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 140 dana (kapecitabin) u odnosu na 144 dana (Mayo protokol). Medijan preživljenja iznosio je 392 dana (kapecitabin) u odnosu na 391 dan (Mayo protokol). Za sada nema usporednih podataka monoterapije kapecitabinom i kombinacijskih protokola u prvoj liniji liječenja kolorektalnog 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 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 faktorijskog 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 i bevacizumab	oksaliplatin leukovorin	85 mg/m ² intravenski 2 sata 200 mg/m ² intravenski 2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka 2 tjedna leukovorin prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna
	5-fluorouracil	intravenski bolus 400 mg/m ² , nakon kojeg slijedi 600 mg/m ² intravenski 22 sata	intravenski bolus/infuzija 5-fluorouracila prvog i drugog dana, svaka 2 tjedna
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg intravenski 30 – 90 min	prvog dana, prije FOLFOX-4 protokola, svaka 2 tjedna
XELOX ili XELOX i bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m ² intravenski 2 sata	oksaliplatin prvog dana, svaka 3 tjedna
	kapecitabin	1000 mg/m ² oralno dvaput dnevno	kapecitabin oralno dvaput dnevno tijekom 2 tjedna (nakon čega slijedi jedan tjedan pauze)
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg intravenski 30 – 90 min	prvog dana, prije XELOX protokola, svaka 3 tjedna
5-fluorouracil: intravenska 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 hazarda 1,01; 97,5% CI 0,84; 1,22). Medijan praćenja u vrijeme primarnih analiza u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bio je 1,5 godinu; 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 hazarda 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	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda (97,5% CI)
Parametar: preživljenje bez progresije bolesti			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Parametar: ukupno preživljenje			

EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,4)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
DODATNA GODINA PRAĆENJA			
Populacija	Medijan vremena do pojave događaja (dani)		omjer hazarda (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 u dvije skupine za primanje sekvencijske terapije (n = 410) ili kombinirane terapije (n = 410). Sekvencijska terapija sastojala se od primjene kapecitabina (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) u prvoj liniji liječenja, primjene irinotekana (350 mg/m² 1. dana) u drugoj liniji te, na kraju, liječenja kombinacijom kapecitabina (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) i oksaliplatina (130 mg/m² 1. dana) u trećoj liniji liječenja. Kombinirana terapija sastojala se od primjene kapecitabina (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) u kombinaciji s irinotekanom (250 mg/m² 1. dana) (XELIRI protokol) u prvoj liniji liječenja, a zatim od primjene kapecitabina (1000 mg/m² dvaput dnevno tijekom 14 dana) i oksaliplatina (130 mg/m² 1. dana) u drugoj liniji liječenja. Svi ciklusi liječenja primjenjivali su se u intervalima od 3 tjedna. U prvoj liniji liječenja medijan vremena preživljenja bez progresije bolesti u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje iznosio je 5,8 mjeseci (95% CI 5,1 – 6,2 mjeseca) za monoterapiju kapecitabinom i 7,8 mjeseci (95% CI 7,0 – 8,3 mjeseca; 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 liječenja 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) podupiru primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m^2 tijekom 2 tjedna svaka 3 tjedna u kombinaciji s irinotekanom i bevacizumabom kao prve linije liječenja bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom. 120 bolesnika randomizirano je za liječenje modificiranim XELIRI protokolom, koji je obuhvaćao kapecitabin (u dozi od 800 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega slijedi pauza od 7 dana), irinotekan (200 mg/m^2 kao 30-minutna infuzija 1. dana svaka 3 tjedna) i bevacizumab ($7,5 \text{ mg/kg}$ kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dana svaka 3 tjedna). 127 bolesnika je randomizirano za liječenje kapecitabinom (1000 mg/m^2 dvaput dnevno tijekom dva tjedna, nakon čega slijedi pauza od 7 dana), oksaliplatinom (130 mg/m^2 kao 2-satna infuzija 1. dana svaka 3 tjedna) i bevacizumabom ($7,5 \text{ mg/kg}$ kao infuzija u trajanju od 30 do 90 minuta 1. dana svaka 3 tjedna). Odgovori na liječenje nakon razdoblja praćenja studijske populacije u srednjem trajanju od 26,2 mjeseca prikazani su ispod:

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 (NO 16967) 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 liječeni irinotekanom u kombinaciji s protokolom s fluoropirimidinom u prvoj liniji liječenja, randomizirano u skupine liječene XELOX protokolom ili FOLFOX-4 protokolom. Raspored primjene lijeka 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 jednako učinkovit kao FOLFOX-4 protokol u pogledu ukupnog preživljenja (vidjeti Tablicu 9). Medijan praćenja u vrijeme primarnih analiza u populaciji bolesnika predviđenih za liječenje bio 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

Uznappedovalim karcinomom želuca:

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

Podaci iz randomiziranog, multicentričnog ispitivanja faze III provedenog radi usporedbe kapecitabina s 5-FU i oksiplatina s cisplatinom u bolesnika s uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju primjenu kapecitabina u prvoj liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca (REAL-2). U to je ispitivanje slučajnim odabirom uključeno 1002 bolesnika u faktorijskom dizajnu 2x2 u jednu od sljedeće 4 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 bez pauze).
- 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 bez pauze).

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

Kapecitabin je u kombinaciji s oksaliplatinom primijenjen i 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: metaanaliza

Metaanaliza šest kliničkih ispitivanja (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podržava zamjenu 5-FU kapecitabinom u monoterapiji i kombiniranoj terapiji karcinoma probavnog sustava. Analiza združenih podataka obuhvatila je 3097 bolesnika liječenih protokolima koji su sadržavali kapecitabin i 3074 bolesnika liječenih protokolima koji su sadržavali 5-FU. Medijan ukupnog vremena preživljenja iznosio je 703 dana (95% CI: 671; 745) u bolesnika liječenih protokolima koji su sadržavali kapecitabin i 683 dana (95% CI: 646; 715) u bolesnika liječenih 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 protokoli koji sadrže kapecitabin nisu inferiorni u odnosu na protokole 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 primjenu kapecitabina u kombinaciji s docetakselom u liječenju bolesnica s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspješne citotoksične kemoterapije, koja je uključivala antracikline. U tom je ispitivanju slučajnim odabirom 255 bolesnica liječeno kapecitabinom (1250 mg/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednodnevna pauza i 75 mg/m² docetaksela u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna). Samo docetaksel (100 mg/m² u jednosatnoj intravenskoj infuziji svaka 3 tjedna) primalo je slučajnim odabirom 256 bolesnica. Preživljenje je bilo veće u skupini koja je liječena kombinacijom kapecitabina i docetaksela (p=0,0126). Medijan preživljenja iznosio je 442 dana (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 352 dana (samo docetaksel). Ukupni terapijski odgovor u cijeloj randomiziranoj populaciji (procjena istraživača) iznosio je 41,6% (kombinacija kapecitabina i docetaksela), odnosno 29,7% (samo docetaksel), p=0,0058. Vrijeme do progresije bolesti bilo je duže u skupini koja je liječena kombinacijom kapecitabina i docetaksela (p<0,0001). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 186 dana (kombinacija kapecitabina i docetaksela), 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 opravdavaju monoterapiju kapecitabinom 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/m² dvaput dnevno tijekom 2 tjedna, nakon čega je slijedila jednodnevna pauza) liječeno 236 bolesnika. Ukupni terapijski odgovor (procjena istraživača) iznosio je 20% (prvo ispitivanje), odnosno 25% (drugo ispitivanje). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 93 i

98 dana. Medijan preživljenja iznosio je 384 i 373 dana.

Sve indikacije

Metaanaliza 14 kliničkih ispitivanja sa više od 4700 bolesnika liječenih monoterapijom kapecitabinom ili kapecitabinom u kombinaciji s različitim kemoterapijskim protokolima, u različitim indikacijama (karcinom kolona, kolorektalni karcinom, uznapredovali karcinom želuca i karcinom dojke) je pokazala da bolesnici koji su liječeni kapecitabinom, a koji su razvili sindrom šaka-stopalo (HFS), imaju duži period ukupnog preživljenja u usporedbi s bolesnicima koji nisu razvili HFS: medijan ukupnog preživljenja iznosio je 1100 dana (95% CI 1007; 1200) u usporedbi s 691 danom (95% CI 638; 754) s omjerom hazarda od 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži kapecitabin 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 dnevne doze od 502 do 3514 mg/m². Pokazatelji aktivnosti kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidin (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorouridin (5'-DFUR) izmjereni 1. i 14. dan bili su slični. AUC 5-FU-a bila je 30%-35% veća 14. dan. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje sistemnu izloženost 5-FU-u više nego proporcionalno dozi, zbog nelinearne farmakokinetike aktivnoga metabolita.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene kapecitabin se brzo i ekstenzivno apsorpira, 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, odnosno na AUC metabolita 5-FU. U dozi od 1250 mg/m² uzetoj nakon jela 14. dana liječenja vršne koncentracije kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL u plazmi (C_{max} u µg/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-∞} u µg•sat/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 pretvara u 5'-DFUR koji se uglavnom nalazi u jetri i tumorskim tkivima. Daljnja katalitička aktivacija 5'-DFUR 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 nižoj razini. Enzimska biotransformacija kapecitabina u 5-FU dovodi do veće koncentracije u tumorskim tkivima. U slučaju kolorektalnih karcinoma, stvaranje 5-FU pretežno se odvija u tumorskim stromalnim stanicama. Nakon peroralne primjene kapecitabina u bolesnika s kolorektalnim karcinomom omjer koncentracije 5-FU u tkivu kolorektalnog karcinoma u odnosu na okolna tkiva iznosio je 3,2 (raspon od 0,9 do 8,0). Omjer koncentracije 5-FU u tumoru u odnosu na plazmu iznosio je 21,4 (raspon od 3,9 do 5,9; n=8), pri čemu je omjer u zdravim tkivima u odnosu na plazmu iznosio 8,9 (raspon od 3,0 do 25,8; n=8). Izmjerena je aktivnost timidin fosforilaze i nađeno je da je ona 4 puta veća u primarnom kolorektalnom karcinomu nego u okolnom zdravom tkivu. Prema imunohistokemijskim ispitivanjima, 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). Dihidropirimidinidaza 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). Pomanjkanje DPD može uzrokovati povećanu toksičnost kapecitabina (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$ u satima) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL iznosilo je 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 i 3,23. Kapecitabin i njegovi metaboliti većinom se izlučuju urinom; 95,5% primijenjene doze kapecitabina ponovno se nađe u urinu. Stolicom se izlučuje samo 2,6%. Urinom se izlučuje glavni metabolit FBAL, koji čini 57% primijenjene doze. Oko 3% primijenjene doze izlučuje 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.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

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, opći status po Karnofskom, ukupni bilirubin, serumski albumin, AST i ALT nisu imali statistički značajan učinak na farmakokinetiku 5'-DFUR, 5-FU i FBAL.

Oštećenje jetrene funkcije 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-FU mogu biti veći u usporedbi s bolesnicima koji nemaju narušenu funkciju jetre. Nema farmakokinetičkih podataka za bolesnike s teškim oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrežne funkcije: Prema ispitivanjima farmakokinetike u bolesnika s karcinomom i s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije, nema dokaza da klirens kreatinina utječe na farmakokinetiku nepromijenjenog lijeka i 5-FU. Uočeno je da klirens kreatinina utječe na sistemsku izloženost 5'-DFUR (35%-tno povećanje AUC kada se klirens kreatinina smanji za 50%) i FBAL (114%-tno povećanje AUC kada se klirens kreatinina smanji za 50%). FBAL je metabolit koji nema antiproliferativnu aktivnost.

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

Faktori etničke pripadnosti: Nakon peroralne primjene 825 mg/m² kapecitabina dvaput dnevno tijekom 14 dana, Japanci (n=18) su imali 36% niži C_{max} i 24% niži AUC kapecitabina nego bijelci (n=22). Japanci su također imali 25% niži C_{max} i 34% niži AUC FBAL-a nego bijelci. Klinička važnost tih razlika nije poznata. Nije bilo značajnih razlika u izloženosti drugim metabolitima (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze, oralna dnevna primjena kapecitabina izazvala je u cinomolgus majmuna i miševa toksične učinke na gastrointestinalnom, limfnom i hematopoteskom 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 SZS i jetru. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produljenje PR i QT intervala) utvrđena je u cinomolgus majmuna nakon intravenske

primjene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m² na dan).

Dvogodišnjim ispitivanjem kancerogenosti na miševima nije dokazana kancerogenost kapecitabina.

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

U ispitivanjima embriotoksičnosti i teratogenosti u miševa primijećeni 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 (5-FU), kapecitabin je imao klastogeni učinak na ljudske limfocite (*in vitro*), a uočen je pozitivni trend u mikronuklearnim testovima (*in vivo*) na koštanoj srži miša.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza
mikrokristalična celuloza (E460)
umrežena karmelozanatrij
hipromeloza (E-5)
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

- *Ecansya 150 mg filmom obložene tablete*

hipromeloza (6cps)
talk
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

- *Ecansya 300 mg filmom obložene tablete*

hipromeloza (6cps)
talk
titanijev dioksid (E171)

- *Ecansya 500 mg filmom obložene tablete*

hipromeloza (6cps)
talk
titanijev dioksid (E171)
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

Aluminij/aluminij blisteri

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

PVC/PVdC/aluminij blisteri

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij ili PVC/PVdC/aluminij blisteri sadrže 10 filmom obloženih tableta. Svako pakiranje sadrži 30, 60 ili 120 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sva pakiranja.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Ecansya 150 mg filmom obložene tablete

- Aluminij/aluminij blisteri

30 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/001

60 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/002

120 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/003

- PVC/PVdC/aluminij blisteri

30 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/004

60 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/005

120 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg filmom obložene tablete

- Aluminij/aluminij blisteri

30 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/007

60 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/008

120 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/009

- PVC/PVdC/aluminij blisteri

30 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/010

60 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/011

120 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg filmom obložene tablete

- Aluminij/aluminij blisteri

30 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/013

60 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/014

120 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/015

- PVC/PVdC/aluminij blisteri

30 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/016
60 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/017
120 filmom obloženih tableta: EU/1/12/763/018

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. travnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. prosinca 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.04.2025.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.