**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ecansya, 150 mg, film tableta

Ecansya, 500 mg, film tableta

INN: kapecitabin

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Ecansya, 150 mg, film tableta

Svaka film tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

Ecansya, 500 mg, film tableta

Svaka film tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Ecansya, 150 mg, film tableta

Svaka film tableta sadrži 7 mg laktoze.

Ecansya, 500 mg, film tableta

Svaka film tableta sadrži 25 mg laktoze.

Za spisak svih ekscipijenasa, pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Ecansya, 150 mg, film tableta

Duguljasta, bikonveksna film tableta, svijetle boje breskve, dužine 11,4 mm i širine 5,3 mm, sa utisnutom oznakom „150“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

Ecansya, 500 mg, film tableta

Duguljasta, bikonveksna film tableta, boje breskve, dužine 15,9 mm i širine 8,4 mm, sa utisnutom oznakom „500“ na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete.

**4. KLINIČKI PODACI**

# 4.1. Terapijske indikacije

Lijek Ecansya je indikovan za:

- adjuvantno liječenje pacijenata nakon operacije karcinoma kolona stadijuma III (stadijum C prema Dukes klasifikaciji) (vidjeti dio 5.1).

* liječenje metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 5.1).

- prvu liniji liječenja uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji sa terapijskim protokolom na bazi platine (vidjeti dio 5.1).

- u kombinaciji sa docetakselom (vidjeti dio 5.1) je indikovan za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke, nakon neuspjeha citotoksične hemioterapije. Prethodna terapija je morala uključivati antraciklin.

- kao monoterapija u liječenju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha hemioterapijskog liječenja kombinacijom taksana i antraciklina ili u slučajevima u kojima dalja terapija antraciklinima nije indikovana.

# 4.2. Doziranje i način primjene

Lijek Ecansya može propisati samo ljekar specijalista sa iskustvom u primjeni antineoplastičnih ljekova. Preporučuje se pažljivo praćenje tokom prvog ciklusa liječenja za sve pacijente. U slučaju progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti lijeka, terapiju treba prekinuti. Izračunavanja standardnih i smanjenih doza prema površini tijela za početne doze lijeka Ecansya od 1250 mg/m2 i 1000 mg/m2 prikazana su u Tabeli 1, odnosno Tabeli 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 liječenjukarcinoma kolona, liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili u liječenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m2 i daje se dva puta dnevno (ujutru i uveče; što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m2) tokom 14 dana poslije čega slijedi sedam dana odmora, tj. neuzimanja lijeka.

Preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja pacijenata sa karcinomom kolona trećeg stadijuma je 6 mjeseci.

*Kombinovana terapija*

*Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i karcinom želuca*

U kombinovanoj terapiji, preporučenu početnu dozu kapecitabina treba smanjiti na 800-1000 mg/m2 i uzimati dva puta dnevno tokom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze ili na 625 mg/m2 dva puta dnevno pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni (vidjeti odjeljak 5.1). Kada se primjenjuje u kombinaciji sa irinotekanom, preporučena početna doza je 800 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze uz primjenu irinotekana u dozi od 200 mg/m² 1. dana. Primjena bevacizumaba u kombinovanoj terapiji ne utiče na početnu dozu kapecitabina. Kod pacijenata koji uzimaju kapecitabin u kombinaciji sa cisplatinom, prije primjene cisplatina potrebno je započeti premedikaciju kako bi se održala primjerena hidracija i spriječilo povraćanje, kao što je opisano u Sažetku karakteristika lijeka za cisplatin. Za pacijente koji primaju kombinaciju kapecitabina i oksaliplatina preporučuje se premedikacija antiemeticima u skladu sa Sažetkom karakteristika lijeka za oksaliplatin. Kod pacijenata sa karcinomom kolona stadijuma III, preporučeno trajanje adjuvantnog liječenja je 6 mjeseci.

*Karcinom dojke*

U kombinaciji sa docetakselom, preporučena početna doza kapecitabina za liječenje metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m2 i uzima se dva puta dnevno tokom 14 dana, poslije čega slijedi sedam dana pauze, dok je doza docetaksela 75 mg/m2 i primjenjuje se svake 3 nedjelje u vidu jednosatne intravenske infuzije. Premedikacija oralnim kortikosteroidima, kao što je deksametazon, mora započeti prije primjene docetaksela kod pacijenata liječenih kombinacijom kapecitabina i docetaksela, prema Sažetku karakteristika lijeka za docetaksel.

Izračunavanje doze lijeka Ecansya

Tabela 1: Izračunavanje standardnih i smanjenih doza prema površini tijela za početnu dozu kapecitabina od 1250 mg/m2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Doza 1250 mg/m2 (dva puta dnevno) | | | | |
|  | Puna doza  1250 mg/m2 | Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po jednoj primjeni lijeka (svaka doza se uzima ujutru i uveče) | | Smanjena doza (75 %)  950 mg/m2 | Smanjena doza  (50 %)  625 mg/m2 |
| Tjelesna površina (m2) | Doza po jednoj primjeni (mg) | 150 mg | 500 mg | Doza po jednoj primjeni (mg) | Doza po jednoj primjeni (mg) |
| ≤ 1,26 | 1500 | - | 3 | 1150 | 800 |
| 1,27–1,38 | 1650 | 1 | 3 | 1300 | 800 |
| 1,39–1,52 | 1800 | 2 | 3 | 1450 | 950 |
| 1,53–1,66 | 2000 | - | 4 | 1500 | 1000 |
| 1,67–1,78 | 2150 | 1 | 4 | 1650 | 1000 |
| 1,79–1,92 | 2300 | 2 | 4 | 1800 | 1150 |
| 1,93–2,06 | 2500 | - | 5 | 1950 | 1300 |
| 2,07–2,18 | 2650 | 1 | 5 | 2000 | 1300 |
| ≥ 2,19 | 2800 | 2 | 5 | 2150 | 1450 |

Tabela 2: Izračunavanje standardnih i smanjenih doza prema površini tijela za početnu dozu kapecitabina od 1000 mg/m2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Doza 1000 mg/m2 (dva put na dan) | | | | |
|  | Puna doza  1000 mg/m2 | Broj tableta od 150 mg  i/ili 500 mg po jednoj primjeni (svaka doza uzima se ujutro i uveče) | | Smanjena doza  (75 %)  750 mg/m2 | Smanjena doza  (50 %)  500 mg/m2 |
| Tjelesna površina (m2) | Doza po jednoj primjeni (mg) | 150 mg | 500 mg | Doza po jednoj primjeni (mg) | Doza po jednoj primjeni (mg) |
| ≤ 1,26 | 1150 | 1 | 2 | 800 | 600 |
| 1,27–1,38 | 1300 | 2 | 2 | 1000 | 600 |
| 1,39–1,52 | 1450 | 3 | 2 | 1100 | 750 |
| 1,53–1,66 | 1600 | 4 | 2 | 1200 | 800 |
| 1,67–1,78 | 1750 | 5 | 2 | 1300 | 800 |
| 1,79–1,92 | 1800 | 2 | 3 | 1400 | 900 |
| 1,93–2,06 | 2000 | - | 4 | 1500 | 1000 |
| 2,07–2,18 | 2150 | 1 | 4 | 1600 | 1050 |
| ≥ 2,19 | 2300 | 2 | 4 | 1750 | 1100 |

*Prilagođavanje doze tokom liječenja:*

*Opšti principi*

Toksičnost koja se javlja kao posljedica liječenja kapecitabinom je moguće kontrolisati simptomatskim liječenjem i/ili prilagođavanjem doze (prekid liječenja ili smanjenje doze). Nakon smanjenja doze, ona se ne smije ponovo povećavati. Kod pojave toksičnih reakcija za koje ordinirajući ljekar smatra da vjerovatno neće postati ozbiljne ili opasne po život, npr. kod alopecije, poremećaja ukusa ili promjena na noktima, liječenje se može nastaviti istom dozom bez njenog smanjenja ili prekida liječenja. Pacijentima 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 tabela pokazuje preporučeno prilagođavanje doze zbog toksičnosti:

Tabela 3: Raspored smanjenja doze lijeka kapecitabin (tronedjeljni ciklus ili kontinuirana terapija)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stepen toksičnosti \*** | **Promjene doze tokom liječenja u 3-nedjeljnim ciklusima** | **Podešavanje doze za naredni ciklus/dozu (% početne doze)** |
| * *Stepen I* | Zadržati istu dozu | Zadržati istu dozu |
| * *Stepen II* | |  |
| Prva pojava | Prekinuti dok se povuče do stepena 0-1 | 100% |
| Druga pojava | 75% |
| Treća pojava | 50% |
| Četvrta pojava | Trajno prekinuti terapiju | Nije primjenljivo |
| * *Stepen III* | |  |
| Prva pojava | Prekinuti dok se ne povuče do stepena 0-1 | 75% |
| Druga pojava | 50% |
| Treća pojava | Trajno prekinuti terapiju | Nije primjenljivo |
| * *Stepen IV* | |  |
| Prva pojava | Trajno prekinuti terapiju  *ili*  ako ljekar smatra da je nastavak liječenja u interesu pacijenta, prekinuti dok se ne povuče do stepena 0-1 | 50% |
| Druga pojava | Trajno prekinuti terapiju | Nije primjenljivo |

\*prema opštim kriterijumima toksičnosti grupe za klinička ispitivanja Kanadskog nacionalnog instituta za rak (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group - NCIC CTG), verzija 1 ili opštim kriterijumima terminologije za neželjene 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*

Pacijente sa početnim brojem neutrofila <1,5 x 109/L i/ili brojem trombocita <100 x 109/L ne bi trebalo liječiti kapecitabinom. Ako neplanirana laboratorijska procjena tokom ciklusa liječenja pokaže pad broja neutrofila ispod 1,0 x 109/L ili pad broja trombocita ispod 75 x 109/L, potrebno je prekinuti liječenje kapecitabinom.

*Prilagođavanje doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje u ciklusima od 3 nedjelje u kombinaciji sa drugim ljekovima*

Prilagođavanje doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin koristi u ciklusima od 3 nedjelje u kombinaciji sa drugim ljekovima treba vršiti u skladu sa gore navedenom Tabelom 3 za kapecitabin i u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika lijeka za drugi lijek (druge ljekove).

Ako je na početku liječenja indikovano odlaganje liječenja bilo kapecitabinom, bilo drugim lijekom (ljekovima), primjena svih ljekova se mora odložiti dok ne budu zadovoljeni uslovi za početak liječenja svim ljekovima.

Ako se tokom liječenja razviju toksične reakcije koje prema mišljenju ordinirajućeg ljekara nisu povezane sa primjenom kapecitabina, liječenje kapecitabinom treba nastaviti, a dozu drugog lijeka treba prilagoditi prema Sažetku karakteristika tog lijeka.

Ukoliko je liječenje drugim lijekom ili ljekovima potrebno trajno prekinuti, liječenje kapecitabinom može se nastaviti kada se zadovolje uslovi za nastavak liječenja kapecitabinom.

Preporuka se odnosi na sve indikacije i sve grupe pacijenata.

*Prilagođavanje doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje kontinuirano u kombinaciji sa drugim ljekovima:*

Prilagođavanje doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primjenjuje kontinuirano u kombinaciji sa drugim ljekovima treba vršiti u skladu sa gore navedenom Tabelom 3 za kapecitabin i u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika za drugi lijek (druge ljekove).

*Prilagođavanje doze za posebne grupe pacijenata*

*Hepatička insuficijencija*

Nema dovoljno podataka o bezbjednosti i efikasnosti primjene ovog lijeka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre da bi se mogle dati preporuke o prilagođavanju doze. Nisu dostupne informacije za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre izazvano cirozom ili hepatitisom.

*Bubrežna insuficijencija*

Primjena kapecitabina je kontraindikovana kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina ispod 30 ml/min, izračunat prema Cockroft-Gault-ovoj formuli). Incidencija neželjenih događaja stepena 3 ili 4 kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom (početni klirens kreatinina 30-50 ml/min) povećana je u odnosu na ukupnu populaciju. Kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom na početku liječenja, preporučuje se smanjenje doze na 75% početne doze od 1250 mg/m2. Kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom na početku liječenja, nije potrebno smanjenje početne doze ako ona iznosi 1000 mg/m2. Kod pacijenata sa blagom bubrežnom insuficijencijom (početnim klirensom kreatinina 51-80 ml/min) ne preporučuje se nikakvo podešavanje početne doze. Pažljivo praćenje i odgovarajući prekid terapije se preporučuju ako pacijent razvije neželjene događaje stepena 2., 3. ili 4. tokom terapije, pa se poslije toga preporučuje podešavanje doze kako je navedeno u Tabeli 3. Ako se izračunati klirens kreatinina smanji tokom terapije na vrijednost ispod 30 ml/min, liječenje lijekom Ecansya treba prekinuti. Preporuke za podešavanje doze u slučaju bubrežne insuficijencije odnose se i na monoterapiju i na kombinovanu primjenu (vidjeti ispod dio „*Starije osobe*“).

*Starije osobe*

U monoterapiji kapecitabinom nije potrebno prilagođavanje početne doze. Međutim, kod pacijenata starosti od ≥ 60 godina češće se razvijaju neželjene reakcije 3. ili 4. stepena nego kod mlađih pacijenata.

Pri primjeni kapecitabina u kombinaciji sa drugim ljekovima, stariji pacijenti (≥65 godina) su imali više neželjenih događaja 3. i 4. stepena nego mlađi, uključujući i one zbog kojih je trebalo prekinuti liječenje.

Savjetuje se pažljivo praćenje pacijenata uzrasta ≥60 godina.

- U *kombinaciji sa docetakselom*: kod pacijenata uzrasta 60 ili više godina primijećena je povećana incidenca neželjenih događaja 3. ili 4. stepena i ozbiljnih neželjenih dejstava povezanih sa liječenjem (vidjeti dio 5.1). Pacijentima uzrasta 60 ili više godina preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 75% (950 mg/m2 dva puta dnevno). Ako se kod tih pacijenata ne uoče znaci toksičnosti pri primjeni smanjene početne doze kapecitabina u kombinaciji sa docetakselom, doza kapecitabina može se oprezno povećavati do 1250 mg/m2 dva puta dnevno.

*Pedijatrijska populacija*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka kapecitabin u pedijatrijskoj populaciji za indikacije: karcinom kolona, kolorektalni karcinom, karcinom želuca i karcinom dojke.

Način primjene

Lijek Ecansya tablete treba progutati sa vodom, do 30 minuta nakon jela.

Lijek Ecansya tablete ne treba mrviti niti lomiti.

# 4.3. Kontraindikacije

* Istorija teških i neočekivanih reakcija na terapiju fluoropirimidinom,
* Preosjetljivost na kapecitabin ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenu u dijelu 6.1 ili na fluorouracil,
* Poznata potpuna deficijencija dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (vidjeti dio 4.4),
* Trudnoća i dojenje,
* Pacijenti sa teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom,
* Pacijenti sa teškom hepatičkom insuficijencijom,
* Pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <30 ml/min),
* Nedavna ili istovremena terapija brivudinom (vidjeti dio 4.4 i 4.5 za interakcije sa drugim ljekovima),
* Ako postoje kontraindikacije za bilo koji od ljekova koji se primjenjuju u kombinovanom liječenju, taj lijek se ne smije koristiti.

# 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Toksičnost koja ograničava dozu

Toksičnost koja ograničava dozu uključuje dijareju, abdominalni bol, mučninu, stomatitis i sindrom šaka-stopalo (kožna reakcija na šakama i stopalima, palmarno-plantarna eritrodizestezija). Većina ovih neželjenih reakcija je reverzibilna i ne zahtijeva trajni prekid terapije, iako može biti potrebno da se izostavi ili smanji doza.

*Dijareja*

Pacijente sa teškom dijarejom treba pažljivo pratiti, i u slučaju dehidracije nadoknađivati tečnost i elektrolite. Može se koristiti standardna terapija protiv dijareje (npr. loperamid). Dijareja stepena 2 po NCIC CTC definiše se kao povećanje na 4 do 6 stolica dnevno ili pojava noćnih stolica, a dijareja stepena 3 kao povećanje na 7 do 9 stolica dnevno ili inkontinencija i malapsorpcija. Dijareja stepena 4 se definiše kao povećanje na ≥10 stolica dnevno ili pojava izrazito krvavih dijareja ili potreba za parenteralnom nadoknadom tečnosti. Doza se smanjuje prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

*Dehidracija*

Dehidraciju treba spriječiti ili korigovati čim se pojavi. Pacijenti sa anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem ili dijarejom podložni su brzoj dehidraciji. Dehidracija može izazvati akutnu insuficijenciju bubrega, posebno kod pacijenata sa od prije kompromitovanom bubrežnom funkcijom ili kada se kapecitabin daje istovremeno sa poznatim nefrotoksičnim lijekovima. Akutna insuficijencija bubrega kao posljedica dehidracije može biti smrtonosna. Ako dođe do dehidracije stepena 2 (ili još teže) potrebno je odmah prekinuti liječenje kapecitabinom i nadoknaditi tečnost. Liječenje ne bi trebalo ponovo započeti dok se pacijent ne rehidrira i dok uzroci dehidracije ne budu uklonjeni ili pod kontrolom. Ukoliko je potrebno, dozu treba prilagoditi u zavisnosti od neželjene reakcije (vidjeti dio 4.2).

*Sindrom šaka-stopalo*

Sindrom šaka-stopalo (poznat i kao kožna reakcija na šakama i stopalima ili palmarno-plantarna eritrodizestezija ili akralni eritem izazvan hemioterapijom). Sindrom šaka-stopalo 1. stepena definiše se kao utrnulost, dizestezija/parestezija, peckanje, bezbolni otok ili eritem šaka i/ili stopala i/ili neprijatnost koja ne utiče na aktivnosti pacijenta u njegovom svakodnevnom životu.

Sindrom šaka-stopalo 2. stepena definiše se kao bolni eritem i oticanje šaka i/ili stopala i/ili neprijatnost koja utiče na aktivnosti pacijenta u njegovom svakodnevnom životu.

Sindrom šaka-stopalo 3. stepena je vlažna deskvamacija, ulceracija, pojava plikova i jak bol u šakama i/ili stopalima i/ili izražena neprijatnost koja pacijenta onemogućava da obavlja aktivnosti u njegovom svakodnevnom životu. Uporni ili teški šaka-stopalo sindrom (gradusa 2 ili višeg) može dovesti do gubitka otiska prsta, što može ugroziti identifikaciju pacijenta. Ako se razvije sindrom šaka-stopalo 2. ili 3. stepena, liječenje kapecitabinom se mora prekinuti do povlačenja tegoba ili smanjenja njihovog intenziteta na 1. stepen. Ako se nakon sindroma šaka-stopalo 3. stepena nastavlja liječenje kapecitabinom, dozu je potrebno smanjiti. Kada se kapecitabin i cisplatin primjenjuju u kombinaciji, ne preporučuje se upotreba vitamina B6 (piridoksin) za simptomatsko liječenje ili sekundarnu profilaktičku terapiju sindroma šaka-stopalo, zbog objavljenih izvještaja da to može smanjiti efikasnost cisplatina. Postoje dokazi o tome da je deksapantenol efikasan u profilaksi sindroma šaka-stopalo kod pacijenata liječenih lijekom Ecansya.

*Kardiotoksičnost*

Kardiotoksičnost se povezuje sa terapijom fluoropirimidinom, i uključuje infarkt miokarda, anginu pektoris, disritmije, kardiogeni šok, iznenadnu smrt i elektrokardiografske promjene (uključujući veoma rijetke slučajeve produženja QT intervala). Ove neželjene reakcije mogu biti češće kod pacijenata sa prethodnom istorijom koronarne bolesti. Kod pacijenata koji su primali kapecitabin zabilježena je pojava srčanih aritmija (uključujući ventrikularne fibrilacije, torsade de pointes i bradikardije), angine pektoris, infarkta miokarda, srčane insuficijencije i kardiomiopatije. Posebno se mora biti oprezan kod pacijenata sa značajnijim srčanim oboljenjima, aritmijama i anginom pektoris u anamnezi (vidjeti dio 4.8).

*Hipokalcijemija ili hiperkalcijemija*

Pojava hipokalcijemije ili hiperkalcijemije je zabilježena tokom liječenja kapecitabinom. Mora se biti posebno oprezan kod pacijenata koji su već imali hipokalcijemiju ili hiperkalcijemiju (vidjeti dio 4.8).

*Oboljenja centralnog ili perifernog nervnog sistema*

Mora se biti oprezan kod pacijenata sa oboljenjima centralnog ili perifernog nervnog sistema, npr. sa metastazama u mozgu ili neuropatijom (vidjeti dio 4.8).

*Dijabetes melitus ili poremećaji elektrolita*

Mora se biti oprezan kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili poremećajem elektrolita, jer se mogu pogoršati tokom liječenja kapecitabinom.

*Antikoagulaciona terapija derivatima kumarina*

Tokom ispitivanja interakcije sa pojedinačnom dozom varfarina, uočeno je značajno povećanje srednje vrijednosti PIK (+57%) S-varfarina. Ovi rezultati ukazuju na interakciju koja je vjerovatno posljedica inhibicije sistema izoenzima citohroma P450 2C9 izazvane kapecitabinom. Kod pacijenata koji istovremeno primaju kapecitabin i oralnu antikoagulacionu terapiju derivatima kumarina, treba pažljivo pratiti antikoagulacioni odgovor (INR ili protrombinsko vrijeme) i u skladu sa njim prilagoditi dozu antikoagulansa (vidjeti dio 4.5).

*Brivudin*

Brivudin se ne smije davati istovremeno sa kapecitabinom. Prijavljeni su fatalni slučajevi usljed interakcije ovih ljekova. Mora postojati period od najmanje 4 nedjelje pauze između završetka liječenja brivudinom i početka terapije kapecitabinom. Sa liječenjem brivudinom se može započeti 24 sata poslije posljednje doze kapecitabina (vidjeti djelove 4.3 i 4.5).

*Ukoliko dođe do slučajne primjene brivudina pacijentima koji se liječe kapecitabinom, treba preduzeti efikasne mjere za smanjenje toksičnosti kapecitabina. Preporučuje se hitna hospitalizacija. Treba preduzeti sve mjere da se spriječe sistemske infekcije i dehidratacija.*

*Hepatička insuficijencija*

U odsustvu podataka o bezbjednosti i efikasnosti kod pacijenata sa hepatičkom insuficijencijom, primjenu kapecitabina treba pažljivo pratiti kod pacijenata sa blagom do umjerenom hepatičkom insuficijencijom, nezavisno od prisustva ili odsustva metastaza na jetri. Primjenu kapecitabina treba prekinuti ako uzimanje lijeka izazove povećanje bilirubina od >3,0 x gornje granične vrijednosti (GGV) ili hepatičkih aminotransferaza (ALT, AST) od > 2,5 x GGV. Monoterapija kapecitabinom može se nastaviti kada bilirubin padne na ≤3 x GGV, odnosno hepatičke aminotransferaze padnu na ≤2,5 x GGV.

*Bubrežna insuficijencija*

Incidencija neželjenih dejstava 3. ili 4. stepena kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 30-50 ml/min) je povećana u poređenju sa ukupnom populacijom (vidjeti djelove 4.2 i 4.3).

*Deficit dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)*

Aktivnost DPD-a ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2). Pacijenti sa nedostatkom DPD-a su stoga pod povećanom rizikom od toksičnosti povezane sa fluoropirimidinima, uključujući na primjer stomatitis, dijareju, upalu sluznice, neutropeniju i neurotoksičnost.

Toksičnost povezana sa nedostatkom DPD obično se javlja tokom prvog ciklusa liječenja ili nakon povećanja doze.

*Potpuni nedostatak DPD-a*

Potpuni nedostatak DPD-a je rijedak (0,01-0,5% bijelaca). Pacijenti sa potpunim nedostatkom DPD-a su pod visokim rizikom od po život opasne ili smrtne toksičnosti i ne smiju se liječiti lijekom Ecansya (vidjeti dio 4.3).

*Djelimični nedostatak DPD-a*

Procjenjuje se da djelimični nedostatak DPD-a pogađa 3-9% bijelaca. Pacijenti sa djelimičnim nedostatkom DPD-a su pod povećanim rizikom od ozbiljne i potencijalno životno ugrožavajuće toksičnosti. Treba razmotriti smanjenu početnu dozu kako bi se ograničila ova toksičnost. Nedostatak DPD-a treba smatrati parametrom koji se uzima u obzir zajedno sa drugim rutinskim mjerama za smanjenje doze. Inicijalno smanjenje doze može uticati na efikasnost liječenja. U odsustvu ozbiljne toksičnosti naknadne doze se mogu povećati uz pažljivo praćenje.

*Testiranje na nedostatak DPD-a*

Preporučuje se ispitivanje fenotipa i/ili genotipa prije početka liječenja lijekom Ecansya, uprkos nesigurnostima u pogledu optimalnih metodologija ispitivanja prije liječenja. Treba uzeti u obzir primjenljive kliničke smjernice.

*Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a*

Ispitivanje rijetkih mutacija gena DPYD prije liječenja može poslužiti za identifikaciju pacijenata sa nedostatkom DPD-a.

Četiri varijante DPYD c.1905+1G>A [poznata i kao DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3 mogu izazvati potpuno odsustvo ili smanjenje enzimske aktivnosti DPD. Druge rijetke varijante mogu biti povezane sa povećanim rizikom od teške ili po život opasne toksičnosti.

Poznato je da određene homozigotne i složene heterozigotne mutacije u lokusu gena DPYD (npr. kombinacije četiri varijante sa najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpuno ili gotovo potpuno odsustvo DPD enzimske aktivnosti.

Pacijenti sa određenim heterozigotnim varijantama DPYD (uključujući varijante c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) su pod povećanim rizikom od teške toksičnosti kada se liječe fluoropirimidinima.

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

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena DPYD kod ostalih populacija pored bijelaca su ograničeni. Trenutno se četiri varijante gena DPYD (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) smatraju praktično odsutnim kod populacija afričko (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

*Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a*

Za fenotipsku karakterizaciju nedostatka DPD-a, preporučuje se mjerenje nivoa uracila (U), koji je endogeni supstrat za DPD-a, u plazmi prije započinjanja terapije.

Povišene koncentracije uracila prije terapije povezane su sa povećanim rizikom od toksičnosti. Uprkos nesigurnostima oko pragova uracila koji definišu potpuni i djelimični nedostatak DPD-a, nivo uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml treba smatrati indikativnim za djelimični nedostatak DPD-a koji je povezan sa povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina. Nivo uracila u krvi ≥ 150 ng/ml treba smatrati pokazateljem potpunog nedostatka DPD-a koji je povezan sa rizikom od po život opasne ili smrtne toksičnosti fluoropirimidina.

*Oftalmološke komplikacije*

Pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave oftalmoloških komplikacija, kao što su keratitis i kornealni poremećaji, posebno ako imaju poremećaje oka u anamnezi. Liječenje poremećaja na nivou oka treba započeti u skladu sa kliničkim preporukama.

*Teške kožne reakcije*

Lijek Ecansya može izazvati teške kožne reakcije, kao što su *Stevens- Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Lijek Ecansya treba trajno obustaviti kod pacijenata koji dožive tešku kožnu reakciju tokom liječenja.

S obzirom na to da ovaj lijek kao pomoćnu supstancu sadrži laktozu, pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja intolerancije galaktoze, potpune deficijencije laktaze ili glukozno-galaktozne malapsorpcije ne smiju koristiti ovaj lijek.

Lijek Ecansya tablete se ne smiju drobiti ili sjeći. U slučaju izloženosti pacijenta ili njegovatelja izdrobljenom ili prelomljenim Ecansya tabletama, mogu se pojaviti neželjene reakcije (vidjeti dio 4.8).

# 4.5. Interakcije sa drugim ljekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija rađena su samo na odraslim pacijentima.

Interakcije sa drugim ljekovima

*Brivudin:* opisana je u literaturi klinički značajna interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabin, 5-fluorouracil, tegafur), kao rezultat inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze od strane brivudina. Ova interakcija, koja dovodi do povećane toksičnosti fluoropirimidina, potencijalno je fatalna. Stoga se brivudin ne smije primjenjivati istovremeno sa kapecitabinom (vidjeti djelove 4.3 i 4.4). Mora postojati period od najmanje 4 nedjelje pauze između završetka tretmana brivudinom i početka terapije kapecitabinom. Liječenje brivudinom se može započeti 24 sata nakon posljednje doze kapecitabina.

*Supstrati izoenzima 2C9 citohroma P450:* osim sa varfarinom, nema sprovedenih ispitivanja interakcije između kapecitabina i drugih CYP2C9 supstrata. Potrebno je obratiti pažnju kada se kapecitabin primjenjuje istovremeno sa 2C9 supstratima (npr. fenitoinom). Vidjeti takođe interakcije sa antikoagulansima koji su derivati kumarina, niže navedene, i dio 4.4.

*Kumarinski antikoagulansi*: promijenjeni parametri koagulacije i/ili krvarenja zabilježeni su kod pacijenata koji uzimaju kapecitabin istovremeno sa antikoagulansima koji su derivati kumarina, kao što su varfarin i fenprokumon. Ove reakcije su se javljale nekoliko dana do nekoliko mjeseci po započinjanju terapije kapecitabinom i, u nekoliko slučajeva, u roku od mjesec dana nakon prestanka primjene kapecitabina. U jednom kliničkom ispitivanju farmakokinetičke interakcije, nakon jednokratne doze varfarina od 20 mg, terapija kapecitabinom povećala je PIK S-varfarina za 57%, a vrijednost INR za 91%. Budući da metabolizam R-varfarina nije promijenjen, ovi rezultati govore da kapecitabin suprimira izoenzim 2C9, ali nema dejstva na izoenzime 1A2 i 3A4. Pacijentima koji uzimaju antikoagulanse koji su derivati kumarina paralelno sa kapecitabinom, treba redovno pratiti promjene u parametrima koagulacije (PT ili INR) i u skladu sa tim prilagoditi dozu antikoagulansa.

*Fenitoin*: povećana koncentracija fenitoina u plazmi koja je u izolovanim slučajevima dovela do simptoma intoksikacije fenitoinom zabilježena je tokom istovremene upotrebe kapecitabina i fenitoina. Pacijentima koji uzimaju paralelno kapecitabin i fenitoin treba redovno pratiti porast koncentracije fenitoina u plazmi.

*Folinska kiselina/folna kiselina*: ispitivanje kombinovane primjene kapecitabina i folinske kiseline govore da folinska kiselina nema većeg uticaja na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita. Međutim, folinska kiselina ima dejstva na farmakodinamiku kapecitabina, te njegova toksičnost može biti povećana folinskom kiselinom: maksimalna tolerisana doza (MTD-*Maximum tolerated* *dose*) kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom liječenju iznosi 3000 mg/m2 dnevno, dok je 2000 mg/m2 dnevno kada se kapecitabin kombinuje sa folinskom kiselinom (30 mg oralno dva puta dnevno). Povećana toksičnost može biti od značaja kada se prelazi sa režima 5-FU/LV na protokol sa kapecitabinom. Ovo takođe može biti od značaja i kod primjene suplemenata folne kiseline zbog deficijencije folata, usljed sličnosti između folinske i folne kiseline.

*Antacidi*: ispitivano je dejstvo antacida koji sadrže aluminijum hidroksid i magnezijum hidroksid na farmakokinetiku kapecitabina. Uočeno je malo povećanje koncentracije kapecitabina i jednog metabolita (5'-DFCR) u plazmi. Na ostala tri glavna metabolita (5'-DFUR, 5-FU i FBAL) nije bilo dejstva.

*Alopurinol:* zabilježene suinterakcije alopurinola sa 5-FU, sa mogućnošću smanjene efikasnosti 5-FU. Treba izbjegavati istovremenu primjenu alopurinola i kapecitabina.

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

*Radioterapija*: MTD kapecitabina u monoterapiji i intermitentnom režimu iznosi 3000 mg/m2 dnevno, dok u kombinaciji sa radioterapijom rektalnog kancera MTD kapecitabina iznosi 2000 mg/m2 dnevno pri kontinuiranoj (svakodnevnoj) primjeni ili pri uzimanju tokom 5 dana od ponedjeljka do petka, uz radioterapiju u trajanju od 6 nedjelja.

*Oksaliplatin*: nisu zabilježene klinički značajne razlike u izlaganju kapecitabinu ili njegovim metabolitima, slobodnoj platini ili ukupnoj platini kada je kapecitabin davan u kombinaciji sa oksaliplatinom ili u kombinaciji sa oksaliplatinom i bevacizumabom.

*Bevacizumab*: nisu uočena klinički značajna dejstva bevacizumaba na farmakokinetičke parametre kapecitabina ili njegovih metabolita u prisustvu oksaliplatina.

Interakcije sa hranom

U svim kliničkim ispitivanjima, pacijentima je savjetovano da kapecitabin uzimaju u roku od 30 minuta po obroku. Budući da su svi postojeći podaci o bezbjednosti i efikasnosti bazirani na primjeni kapecitabina sa hranom, preporučuje se da se kapecitabin uzima sa hranom. Uzimanje sa hranom usporava brzinu resorpcije kapecitabina (vidjeti dio 5.2).

# 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija kod muškaraca i žena

Ženama u reproduktivnom periodu treba savjetovati da tokom liječenja kapecitabinom izbjegavaju trudnoću. Ukoliko ostanu trudne tokom liječenja kapecitabinom, mora im se ukazati na potencijalni rizik za fetus. Efikasna metoda kontracepcije mora se primjenjivati tokom liječenja i 6 mjeseci nakon posljednje doze kapecitabina.

Na osnovu nalaza genotoksičnosti, pacijenti muškog pola sa partnerkama u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu kontracepciju tokom liječenja i 3 mjeseca poslije posljednje doze kapecitabina.

Trudnoća

Nisu rađena ispitivanja o djelovanju kapecitabina kod trudnica. Može se pretpostaviti da kapecitabin može da nanese štetu fetusu ako se daje trudnicama. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, primjena kapecitabina djelovala je embrioletalno i teratogeno. Ovi nalazi su očekivana dejstva derivata fluoropirimidina. Kapecitabin se ne smije primjenjivati tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se kapecitabin izlučuje u majčino mlijeko. Nisu sprovedene studije procjene uticaja kapecitabina na laktaciju ili njegovog prisustva u majčinom mlijeku. U mlijeku ženki miševa u fazi laktacije je nađena znatna količine kapecitabina i njegovih metabolita. S obzirom na to da je nepoznat potencijal za štetan uticaj kod odojčeta, pacijentkinje treba da prestanu da doje dok su na terapiji kapecitabinom i 2 nedjelje nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o uticaju lijeka Ecansya na plodnost. Pivotalne studije sa kapecitabinom uključivale su samo pacijente u reproduktivnom periodu koji su prihvatili metod kontrole rađanja tj. pacijentkinje koje su izbjegavale trudnoću tokom trajanja studija i u razumnom roku nakon toga.

U ispitivanjima na životinjama uočen je uticaj lijeka na fertilitet (vidjeti dio 5.3).

# 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama

Lijek Ecansya ima mali do umjereni uticaj na sposobnost za upravljanje vozilima i rada na mašinama.

Kapecitabin može da izazove vrtoglavicu, umor i mučninu.

# 4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Ukupan bezbjednosni profil lijeka kapecitabin zasnovan je na podacima od preko 3000 pacijenata liječenih kapecitabinom kao monoterapijom ili kapecitabinom u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim protokolima, u različitim indikacijama. Ukupni bezbjednosni profili kapecitabin monoterapije za populacije pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, metastatskim kolorektalnim karcinomom i adjuvantnim karcinomom kolona su uporedivi. Vidjeti dio 5.1 za detalje najvažnijih studija, uključujući njihov dizajn i glavne rezultate efikasnosti.

Najčešće prijavljene i/ili klinički relevantne neželjene reakcije na lijek povezane sa terapijom bile su gastrointestinalni poremećaji (naročito dijareja, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, stomatitis), sindrom šaka-stopalo (palmarno-plantarna eritrodisestezija), umor, astenija, anoreksija,kardiotoksičnost, pogoršanje bubrežne funkcije kod pacijenata sa već postojećom kompromitovanom bubrežnom funkcijom, i tromboza/embolija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lijek koje su istraživači naveli kao moguće, vjerovatno ili slabo povezane sa primjenom kapecitabina prikazane su u tabeli 4 za kapecitabin u monoterapiji i u tabeli 5 za kapecitabin u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim protokolima, u različitim indikacijama.

Neželjena dejstva prema učestalosti ispoljavanja razvrstana su na sljedeći način: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100, < 1/10), povremeno (≥ 1/1000, < 1/100), rijetko (≥1/10 000, <1/1000) i veoma rijetko (<1/10 000). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

*Monoterapija kapecitabinom*

U Tabeli 4 prikazana su neželjena dejstva povezana sa primjenom monoterapije kapecitabinom, a na osnovu zbirne analize bezbjednosnih podataka iz tri velike studije koje su obuhvatile preko 1900 pacijenata (studije M66001, SO14695, i SO14796). Neželjena dejstva su svrstana u odgovarajuću grupu učestalosti na osnovu ukupne incidence iz zbirne analize.

Tabela 4. Sažetak neželjenih reakcija u vezi sa primjenom lijeka prijavljenih kod pacijenata koji su liječeni kapecitabinom kao monoterapijom

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sistem organa** | **Veoma često**  ***Svi stepeni*** | **Često**  ***Svi stepeni*** | **Povremeno**  ***Teške i/ili opasne po život (stepen 3-4) ili koje se smatraju medicinski relevantnima*** | **Rijetko/veoma**  **rijetko**  **(iskustvo nakon**  **stavljanja**  **lijeka u**  **promet)** |
| *Infekcije i infestacije* |  | infekcija herpes  virusom, nazofaringitis,  infekcija donjih disajnih puteva | sepsa, infekcije urinarnog trakta,  celulitis, tonzilitis,  faringitis, oralna kandidijaza, grip,  gastroenteritis,  gljivična infekcija,  infekcija, apsces zuba |  |
| *Neoplazme benigne, maligne i neodređene* |  |  | lipom |  |
| *Poremećaji krvi i limfnog sistema* |  | neutropenija,  anemija | febrilna neutropenija,  pancitopenija,  granulocitopenija,  trombocitopenija, leukopenija,  hemolitička anemija, povećanje INR (International normalised Ratio) /produženje protrombinskog vremena |  |
| *Imunološki poremećaji* |  |  | preosjetljivost | angioedem (rijetko) |
| *Poremećaji metabolizma i ishrane* | anoreksija | dehidracija, gubitak  tjelesne mase | šećerna bolest, hipokalemija,  poremećaj apetita, malnutricija,  hipertrigliceridemija |  |
| *Psihijatrijski poremećaji* |  | nesanica, depresija | stanje konfuzije, napad  panike, depresivno  raspoloženje, smanjen libido |  |
| *Poremećaji nervnog sistema* |  | glavobolja,  letargija,  vrtoglavica,  parestezija,  disgeuzija | afazija,  poremećaj pamćenja,  ataksija,  sinkopa,  poremećaj ravnoteže,  senzorni poremećaj,  periferna neuropatija | toksična  leukoencefalopatija  (veoma rijetko) |
| *Poremećaji na nivou oka* |  | pojačano suzenje,  konjunktivitis,  iritacija očiju | smanjena oštrina vida, diplopija | stenoza  lakrimalnog  kanala  (rijetko),  poremećaji  rožnjače  (rijetko),  keratitis  (rijetko),  *keratitis*  *punctata*  (rijetko) |
| *Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu* |  |  | vrtoglavica,  bol u uhu |  |
| *Kardiološki poremećaji* |  |  | nestabilna angina,  angina pektoris,  ishemija miokarda/infarkt,  atrijalna fibrilacija,  aritmija, tahikardija,  sinusna tahikardija, palpitacije | fibrilacija ventrikula (rijetko),  produženje QT- intervala (rijetko),  Torsade de  Pointes (rijetko),  bradikardija,  vazospazam  (rijetko) |
| *Vaskularni poremećaji* |  | tromboflebitis | tromboza dubokih vena, hipertenzija,  petehije, hipotenzija,  valunzi, hladnoća perifernih djelova tijela |  |
| *Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i medijastinuma* |  | dispnea,  epistaksis,  kašalj,  rinoreja | plućna embolija,  pneumotoraks,  hemoptiza,  astma,  dispnea pri naporu |  |
| *Gastrointestinalni poremećaji* | dijareja,  povraćanje,  mučnina,  stomatitis,  bol u stomaku | gastrointestinalna hemoragija,  opstipacija,  bol u gornjem dijelu stomaka,  dispepsija,  nadutost,  suva usta | opstrukcija crijeva,  ascites, enteritis,  gastritis, disfagija,  bol u donjem dijelu stomaka, ezofagitis,  nelagodnost u stomaku, gastroezofagealni refluks, kolitis, krv u stolici |  |
| *Hepatobilijarni poremećaji* |  | Hiperbilirubine  mija, abnormalnosti u laboratorijskim testovima funkcije jetre | žutica | insuficijencija jetre (rijetko), holestatski hepatitis (rijetko) |
| *Poremećaji na novou kože i potkožnog tkiva* | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije\*\* | osip, alopecija,  eritem, suva koža,  pruritus, hiperpigmentacija kože,  makularni osip,  deskvamacija kože,  dermatitis, poremećaj pigmentacije,  promjene na noktima | plihovi, ulceracije kože, osip, urtikarija, reakcija osjetljivosti na svjetlost, eritem dlana, otok lica,  purpura, sindrom radijacijskog zračenja (“radiation recall“) | kožni lupus eritematozus  (rijetko), teške kožne reakcije  poput *Stevens-*  *Johnson*-ovog  sindroma i toksične  epidermalne nekrolize (veoma  rijetko) (vidjeti odjeljak 4.4) |
| *Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva* |  | bol u udovima, bol u leđima, artralgija | otečeni zglobovi,  bol u kostima, bolno lice, ukočenost mišića i zglobova, mišićna slabost |  |
| *Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema* |  |  | hidronefroza,  urinarna inkontinencija,  hematurija,  noćno mokrenje,  povećanje vrijednosti kreatinina u krvi |  |
| *Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki* |  |  | vaginalna hemoragija |  |
| *Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene* | umor, astenija | pireksija, periferni edem, opšta slabost,  bol u grudima | edem, drhtavica/jeza,  bolest slična gripu,  ukočenost, povišena tjelesna temperatura |  |

\*\*Na osnovu postmarketinškog iskustva, uporni ili teški sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije može dovesti do gubitka otiska prsta (vidjeti dio 4.4.)

*Kapecitabin u kombinovanoj terapiji:*

U Tabeli 5 prikazane su neželjene reakcije na lijek povezane sa primjenom kapecitabina u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim protokolima, u različitim indikacijama, na osnovu bezbjednosnih podataka dobijenih od preko 3000 pacijenata. Neželjene reakcije na lijek svrstane su u odgovarajuće grupe po učestalosti pojavljivanja (veoma česte ili česte) na osnovu najviše incidence zabilježene u bilo kojoj od velikih kliničkih studija i navode se samo ako su **dodatno** primijećene uz one već zabilježene kod monoterapije ili ako je njihova **učestalost veća** u poređenju sa kapecitabinom kada se koristi kao monoterapija (vidjeti Tabelu 4). Povremene neželjene reakcije prijavljene pri primjeni kombinovane terapije sa kapecitabinom su u skladu sa neželjenim reakcijama prijavljenim za kapecitabin monoterapiju ili prijavljenim kod monoterapije lijekom koji se može primjenjivati u kombinaciji sa kapecitabinom (kombinacijski lijek) (u literaturi i/ili odgovarajućem Sažetku karakteristika lijeka).

Neke od neželjenih reakcija su reakcije koje su često zabilježene za lijek sa kojim se terapija kombinuje (npr. periferna senzorna neuropatija sa docetakselom ili oksaliplatinom, hipertenzija zabilježena sa bevacizumabom); ipak, egzacerbacija istih zbog primjene kapecitabina ne može se isključiti.

Tabela 5. Sažetak neželjenih reakcija u vezi sa primjenom lijeka prijavljenih kod pacijenata liječenih kapecitabinom u kombinovanoj terapiji, a koje su **dodatno** primijećene uz one već zabilježene kod monoterapije kapecitabinom ili su se javljale **većom učestalošću** nego kada se kapecitabin koristi kao monoterapija.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sistem organa** | **Veoma često**  ***Svi stepeni*** | **Često**  ***Svi stepeni*** | **Rijetko/veoma**  **rijetko**  **(iskustvo nakon**  **stavljanja lijeka**  **u promet)** |
| *Infekcije i infestacije* |  | herpes zoster, infekcije urinarnog trakta, oralna kandidijaza, infekcije gornjeg respiratornig trakta, rinitis, grip, +infekcija, oralni herpes |  |
| *Poremećaji krvi i limfnog sistema* | +neutropenija,  +leukopenija  +anemija, +neutropenijska groznica, trombocitopenija | depresija kostne srži,  +febrilna neutropenija |  |
| *Imunološki poremećaji* |  | preosjetljivost |  |
| *Poremećaji metabolizma i ishrane* | smanjen apetit | hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezijemija, hipokalcemija, hiperglikemija |  |
| *Psihijatrijski poremećaji* |  | poremećaji spavanja, anksioznost |  |
| *Poremećaji nervnog sistema* | parestezija, disestezija, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, disgeuzija, glavobolja | neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosjetljivosti , hipoestezija |  |
| *Poremećaji na nivou oka* | pojačano suzenje | poremećaji vida, suvoća oka , bol u oku, oštećenje vida, zamagljen vid |  |
| *Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu* |  | tinitus, oslabljen sluh |  |
| *Kardiološki poremećaji* |  | atrijalna fibrilacija, srčana ishemija/infarkt |  |
| *Vaskularni poremećaji* | edem donjih ekstremiteta, hipertenzija, +embolija i tromboza | crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija, hipertenzivna kriza, napad vrućine, flebitis |  |
| *Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i medijastinuma* | bol u grlu, disestezija ždrijela | štucanje, faringolaringealni bol, disfonija |  |
| *Gastrointestinalni poremećaji* | opstipacija, dispepsija | hemoragija u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta,  ulceracija usta,  gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u ustima, disfagija, rektalna hemoragija, bol u donjem dijelu abdomena, oralna disestezija, oralna parestezija, oralna hipostezija, neugodan osjećaj u abdomenu |  |
| *Hepatobilijarni poremećaji* |  | poremećaji hepatičke funkcije |  |
| *Poremećaji na novou kože i potkožnog tkiva* | alopecija, promjene na noktima | hiperhidroza, eritematozni osip, urtikarija, noćno znojenje |  |
| *Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva* | mialgija, artralgija, bol u ekstremitetima | bol u vilici, grčevi u mišićima, trizmus, slabost mišića |  |
| *Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema* |  | hematurija, proteinurija, smanjenje klirensa kreatinina, bolno i otežano mokrenje | Akutna insuficijencija  bubrega kao  posljedica  dehidracije  (rijetko) |
| *Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene* | povišena temperatura, slabost, +letargija, osjetljivost na promjene temperature okoline | upala sluznice, bol u ekstremitetima, bol, drhtavica, bol u grudima, bolest slična gripu, +groznica, reakcije na infuziju, reakcije na mjestu uboda, bol na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu uboda |  |
| *Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije* |  | kontuzija |  |

+ Za svaki pojam, učestalost javljanja procijenjena je na osnovu prijavljenih neželjenih reakcija svih stepena. Za poremećaje označene sa “+”, učestalost javljanja procijenjena je na osnovu neželjenih reakcija 3.-4. stepena Neželjene reakcije bilježene su na osnovu najviše incidence prijavljene u bilo kojoj od velikih studija kombinovane terapije.

Opis odabranih neželjenih reakcija

*Sindrom šaka-stopalo (vidjeti dio 4.4)*

Pri primjeni kapecitabina u dozi od 1250 mg/m2 dva puta dnevno od prvog do 14. dana ciklusa svake 3 nedjelje, učestalost od 53% do 60% sindroma šaka-stopalo svih stepena prijavljena je u kliničkim studijama pri primjeni monoterapije kapecitabinom (obuhvaćene su studije adjuvantne terapije karcinoma kolona, liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma i karcinoma dojke), a učestalost od 63% prijavljena je kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke liječenih kombinovanom terapijom kapecitabin/docetaksel. Pri primjeni kapecitabina u dozi od 1000 mg/m2 dva puta dnevno od prvog do 14. dana ciklusa svake 3 nedjelje, učestalost od 22% do 30% svih stepena sindroma šaka-stopalo prijavljena je pri primjeni kombinovane terapije sa kapecitabinom.

Meta-analiza podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata liječenih kapecitabin monoterapijom ili kapecitabinom u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim protokolima, u različitim indikacijama (karcinom kolona, kolorektalni karcinom, karcinom želuca i karcinom dojke) pokazala je da se sindrom šaka-stopalo (svih stepena) javio kod 2066 (43%) pacijenata nakon medijane vremena od 239 dana [95% CI 201, 288] nakon početka terapije kapecitabinom. U svim analiziranim studijama, sledeći parametri bili su statistički značajno povezani sa povećanim rizikom od nastanka sindroma šaka-stopalo: povećanje početne doze kapecitabina (gram), smanjenje kumulativne doze kapecitabina (0.1\*kg), povećanje intenziteta relativne doze tokom prvih šest nedjelja, produženo trajanje liječenja u studiji (nedjelje), povećanje godina starosti (u intervalima od 10 godina), ženski pol, dobar ECOG status na uključenju u studiju (0 nasuprot ≥1).

*Dijareja (vidjeti dio 4.4):*

Kapecitabin može da izazove pojavu dijareje, koja je zabilježena kod do 50% pacijenata.

Rezultati meta-analize podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata liječenih kapecitabinom pokazali su da su u svim analiziranim studijama sljedeći parametri statistički značajno povezani sa povećanim rizikom od nastanka dijareje: povećanje početne doze kapecitabina (gram), produženo trajanje liječenja u studiji (nedjelje), povećanje godina starosti (u intervalima od 10 godina) i ženski pol. Sljedeći parametri bili su statistički značajno povezani sa smanjenjem rizika od nastanka dijareje: povećanje kumulativne doze kapecitabina (0.1\*kg) i povećanje intenziteta relativne doze tokom prvih šest nedjelja.

*Kardiotoksičnost (videti dio 4.4):*

Osim neželjenih reakcija opisanih u tabelama 4 i 5, i sljedeća neželjena dejstva sa incidencom manjom od 0.1% su bila povezana sa upotrebom kapecitabina kao monoterapije, na osnovu zbirne analize podataka o kliničkoj bezbjednosti iz 7 kliničkih studija sa 949 pacijenata (2 kliničke studije faze III i 5 studija faze II u metastatskom kolorektalnom i metastatskom karcinomu dojke): kardiomiopatija, srčana insuficijencija, iznenadna smrt i ventrikularne ekstrasistole.

*Encefalopatija:*

Osim neželjenih reakcija opisanih u tabelama 4 i 5, a na osnovu gore navedene zbirne analize podataka o kliničkoj bezbjednosti iz 7 kliničkih studija, encefalopatija je takođe bila povezana sa primjenom kapecitabina kao monoterapije sa incidencom manjom od 0.1%.

*Izloženost izdrobljenim ili isječenim tabletama kapecitabina:*

U slučaju izloženosti izdrobljenim ili isječenim tabletama kapecitabina, zabilježene su sljedeće neželjene reakcije: iritacija očiju, otok očnih kapaka, kožni osip, glavobolja, parestezija, dijareja, mučnina, iritacija želuca i povraćanje.

Posebne grupe pacijenata

*Stariji pacijenti (vidjeti odeljak 4.2):*

Analiza bezbjednosnih podataka kod pacijenata uzrasta ≥60 godina liječenih kapecitabinom kao monoterapijom i analiza podataka kod pacijenata liječenih kombinovanom terapijom kapecitabinom i docetakselom pokazala je povećanje incidence neželjenih reakcija na terapiju stepena 3 i 4 i ozbiljnih neželjenih reakcija na terapiju u poređenju sa pacijentima uzrasta <60 godina. Pacijenti uzrasta ≥60 godina liječeni kombinovanom terapijom kapecitabina i docetaksela imali su takođe i više ranijih prekida terapije zbog neželjenih reakcija, u poređenju sa pacijentima uzrasta <60 godina.

Rezultati meta-analize podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata liječenih kapecitabinom pokazali su da je u svim analiziranim studijama povećanje godina starosti (u intervalima od 10 godina) bilo statistički značajno povezano sa povećanim rizikom od nastanka sindroma šaka-stopalo i dijareje, i sa smanjenim rizikom od nastanka neutropenije.

*Pol*

Rezultati meta-analize podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata liječenih kapecitabinom pokazali su da je u svim analiziranim studijama ženski pol bio statistički značajno povezan sa povećanim rizikom od nastanka sindroma šaka-stopalo i dijareje, kao i sa smanjenim rizikom od nastanka neutropenije.

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti djelove 4.2, 4.4 i 5.2):*

Analiza bezbjednosnih podataka kod pacijenata liječenih kapecitabinom kao monoterapijom (kolorektalni karcinom), sa postojećim oštećenjem bubrežne funkcije, pokazala je povećanje incidence nastanka neželjenih reakcija na terapiju stepena 3 i 4, u poređenju sa pacijentima koji su imali normalnu bubrežnu funkciju (36% kod pacijenata bez oštećenja bubrežne funkcije n=268, nasuprot 41% kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije n=257 i 54% kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije n=59) (vidjeti dio 5.2). Pacijenti sa umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije imali su povećan stepen smanjenja doze (44%) u odnosu na 33% i 32% kod pacijenata bez ili sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije, kao i povećanu incidencu ranijeg prekida terapije (21% tokom prva dva ciklusa) u odnosu na 5% i 8% kod pacijenata bez ili sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije.

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za ljekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za ljekove i medicinska sredstva

Odjeljenje za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

[www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

[nezeljenadejstva@cinmed.me](mailto:nezeljenadejstva@cinmed.me)

putem IS zdravstvene zaštite

QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:

[](https://primaryreporting.who-umc.org/ME)

# 4.9. Predoziranje

Simptomi

Akutno predoziranje manifestuje se: mučninom, povraćanjem, dijarejom, mukozitisom, gastrointestinalnom iritacijom i krvarenjem, depresijom kostne srži.

Liječenje

U medikamentozno zbrinjavanje slučajeva predoziranja spadaju sve uobičajene terapijske i potporne medicinske intervencije sa ciljem da se koriguju kliničke manifestacije i spriječi njihova eventualna komplikacija.

**5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

# 5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: citostatik (antimetabolit)

ATC kod: L01BC06

Kapecitabin je necitotoksični fluoropirimidin karbamat koji funkcioniše kao oralno primijenjeni prekursor citotoksičnog 5-fluorouracila (5-FU). Kapecitabin se aktivira preko nekoliko enzimskih koraka (vidjeti dio 5.2). Enzim koji je uključen u finalnu konverziju u 5-FU, timidin fosforilaza (ThyPase), nalazi se u tumorskom tkivu, ali i u zdravim tkivima, iako u nižim nivoima. U ksenograft modelu humanog karcinoma kapecitabin je pokazao sinergističko dejstvo u kombinaciji sa docetakselom, što se može dovesti u vezu sa povećanjem aktivnosti timidin fosforilaze uzrokovane docetakselom.

Postoje dokazi da u anaboličkom putu metabolizma 5-FU blokira reakciju metilacije dezoksiuridilične kiseline u timidiličnu kiselinu, na taj način utičući na sintezu dezoksiribonukleinske kiseline (DNK). Inkorporacija 5-FU dovodi i do inhibicije sinteze RNK i proteina. Budući da su DNK i RNK neophodne za ćelijsku diobu i rast, dejstvo 5-FU može da dovede do timidinske deficijencije koja izaziva neuravnoteženi rast i smrt ćelija. Dejstvo deprivacije DNK i RNK najizraženije je na onim ćelijama koje proliferišu brže i koje brže metabolizuju 5-FU.

Karcinom kolona i kolorektalni karcinom:

*Monoterapija kapecitabinom u adjuvantnom liječenju karcinoma kolona*

Podaci iz jedne multicentrične randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III kod pacijenata sa stadijumom III (stadijum C prema Dukes klasifikaciji ) karcinoma kolona podržavaju upotrebu kapecitabina kao adjuvantne terapije za liječenje pacijenata sa karcinomom kolona (Studija XACT; M66001). U ovom ispitivanju, 1987 pacijenata je slučajnim odabirom podijeljeno u grupe, jednu koja je liječena kapecitabinom (1250 mg/m2 dva puta dnevno u trajanju od 2 nedjelje, poslije čega slijedi nedjelju dana odmora, ciklusi u vidu tronedjeljnih intervala tokom 24 nedjelje) ili drugu, koja je primala 5-FU i leukovorin (protokol klinike Mejo: 20 mg/m2 leukovorina i.v. i 425 mg/m2 i.v bolus 5-FU, od prvog do petog dana, svakih 28 dana u trajanju od 24 nedjelje). Kapecitabin je bio najmanje jednako efikasan kao i.v 5-FU/LV u analizi preživljavanja bez bolesti u populaciji pacijenata liječenih po ovom protokolu (odnos rizika 0,92; 95%CI 0,80-1,06). U cijeloj randomizovanoj populaciji pacijenata, testiranje za razliku između kapecitabina i 5-FU/LV kada se radi o preživljavanju bez bolesti i ukupnom preživljavanju pokazalo je odnos rizika od 0,88 (95%CI 0,77 – 1,01; p=0,068) odnosno 0,86 (95% CI 0,77 – 1,01; p=0,060), za ova dva parametra. Medijana vremena praćenja u trenutku analize iznosilo je 6,9 godina. U prethodno planiranoj multivarijantnoj Koks analizi, pokazana je superiornost kapecitabina u poređenju sa bolus primjenom 5-FU/LV. Za uključivanje u ovaj model, sljedeći faktori su bili prethodno određeni za statističku analizu: uzrast, vrijeme od hirurškog zahvata do randomizacije, pol, nivoi CEA (karcinoembrionalni antigen) prije početka terapije, status limfnih čvorova na početku i zemlja porijekla. U ukupnoj randomizovanoj populaciji pokazano je da je kapecitabin superiorniji od 5-FU/LV kada se radi o preživljavanju bez bolesti [odnos rizika 0,849 (95%CI 0,739 – 0,976; p=0,0212)], kao i za ukupno preživljavanje [odnos rizika 0,828 (95%CI 0,705 – 0,971; p=0,0203)].

*Kombinovana terapija u adjuvantnom liječenju karcinoma kolona*

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze 3 kod pacijenata sa stadijumom III (stadijum C prema Dukes klasifikaciji ) karcinoma kolona podržavaju upotrebu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom (XELOX) kao adjuvantne terapije za liječenje pacijenata sa karcinomom kolona (studija NO16968). U tom ispitivanju, 944 pacijenta je randomizovano za liječenje 3-nedjeljnim ciklusima tokom 24 nedjelje kapecitabinom (1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom dvije nedjelje, nakon čega slijedi nedjelja dana odmora) u kombinaciji sa oksaliplatinom (130 mg/m2 dva sata prvog dana, svake 3 nedjelje); 942 pacijenta je randomizovano za liječenje bolusom 5-FU i leukovorinom. Primarnom analizom, preživljavanje bez znakova bolesti u populaciji pacijenata predviđenih za liječenje XELOX-om se pokazalo značajno superiornijim u odnosu na 5-FU/LV (odnos rizika 0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Trogodišnja stopa preživljavanja bez znakova bolesti bila je 71% za XELOX nasuprot 67% za 5-FU/LV. Analiza sekundarnog parametra praćenja, preživljavanje bez znakova relapsa, podržava ove rezultate sa koeficijentom rizika 0,78 ( 95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) za XELOX u odnosu na 5-FU/LV. XELOX je pokazao superiornost u ukupnom preživljavanju uz odnos rizika od 0,87 ( 95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), što znači 13% smanjenje rizika od smrti. Petogodišnja stopa ukupnog preživljavanja bila je 78% za XELOX nasuprot 74 % za 5-FU/LV. Podaci o efikasnosti baziraju se na medijani vremena praćenja od 59 mjeseci za ukupno preživljavanje i 57 mjeseci za preživljavanje bez znakova bolesti. Stopa prekida usljed pojave neželjenih događaja je bila veća u grupi koja je primala XELOX protokol (21%) u poređenju sa grupom koja je primala 5-FU/LV monoterapiju (9%) u populaciji pacijenata predviđenih za liječenje.

*Monoterapija kapecitabinom u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma*

Podaci iz dvije identično dizajnirane, multicentrične, randomizovane kliničke studije treće faze (SO14695; SO14796) podržavaju upotrebu kapecitabina kao prve linije terapije za metastatski kolorektalni karcinom. U ovim ispitivanjima, 603 pacijenta su randomizovana u grupu da primaju terapiju lijekom kapecitabin (1250 mg/m2 dva puta dnevno tokom 2 nedjelje, poslije čega slijedi jednonedjeljni period odmora, u ciklusima od tri nedjelje), a 604 pacijenta randomozovana za liječenje 5-FU i leukovorinom (protokol klinike Mejo: 20 mg/m2 leukovorina IV praćeno 425 mg/m2 IV bolus 5-FU, od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupni terapijski odgovor u cjelokupnoj randomizovanoj populaciji (procjena istraživača) iznosile su 25,7% (kapecitabin) prema 16,7% (protokol klinike Mejo); p<0,0002. Medijan vremena do progresije bolesti iznosilo je 140 dana (kapecitabin) prema 144 dana (režim klinike Mejo). Medijan vremena preživljavanja iznosilo je 392 dana (kapecitabin) prema 391 dan (režim klinike Mejo). Za sada nema uporednih podataka o monoterapiji kapecitabinom kod kolorektalnog karcinoma u poređenju sa kombinovanim protokolom prve linije terapije kolorektalnog karcinoma.

*Kombinovana terapija u prvoj liniji terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma*

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III (NO16966) podržavaju upotrebu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom ili u kombinaciji sa oksaliplatinom i bevacizumabom za prvu liniju terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ova studija je imala dva dijela: prvi dio u kome je 634 pacijenata randomizovano u dvije različite terapijske grupe, koje su primale XELOX ili FOLFOX-4 protokol, i naknadnog faktorskog dijela 2x2 u kome je 1401 pacijent randomizovan u četiri različite terapijske grupe, uključujući XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab, i FOLFOX-4 plus bevacizumab. U Tabeli 6. su prikazani ovi terapijski protokoli.

Tabela 6. Terapijski protokoli u ispitivanju NO16966 (mCRC)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Terapija** | **Početna doza** | **Raspored** |
| FOLFOX-4  ili  FOLFOX-4 i bevacizumab | oksaliplatin  leukovorin  5-fluorouracil | 85 mg/m2 i.v. 2 sata  200 mg/m2 i.v. 2 sata  i.v. bolus 400 mg/m2, poslije čega slijedi 600 mg/m2 i.v. 22 sata | oksaliplatin prvog dana, svake 2 nedjelje  leukovorin prvog i drugog dana, svake 2 nedjelje  i.v. bolus/infuzija 5-fluorouracil prvog i drugog dana, svake 2 nedjelje |
| placebo ili bevacizumab | 5 mg/kg i.v. 30-90 min | prvog dana, prije FOLFOX-4, na svake 2 nedjelje |
| XELOX  ili  XELOX+ Bevacizumab | oksaliplatin | 130 mg/m2 i.v. 2 sata | oksaliplatin prvog dana na svake 3 nedjelje  kapecitabin oralno, dva puta dnevno tokom 2 nedjelje, poslije čega slijedi 1 nedjelja bez terapije |
| kapecitabin | 1000 mg/m2 oralno, dva puta dnevno |
| placebo ili bevacizumab | 7,5 mg/kg i.v. 30-90 min | prvog dana, prije XELOX, na svake 3 nedjelje |
| 5-Fluorouracil: i.v. bolus injekcija odmah poslije leukovorina | | | |

Utvrđeno je da liječenje XELOX protokolom nije manje efikasno u odnosu na liječenje FOLFOX-4 protokolom, kad se upoređuje preživljavanje bez progresije bolesti kod pacijenata koji su ispunjavali kriterijume i u populaciji pacijenata predviđenih za liječenje (vidjeti Tabelu 7). Rezultati ispitivanja takođe pokazuju ekvivalentnost protokola XELOX i FOLFOX-4 u smislu ukupnog preživljavanja  (vidjeti Tabelu 7). Poređenje XELOX plus bevacizumab sa jedne strane i FOLFOX-4 plus bevacizumab sa druge, obavljeno je kao prethodno definisana istraživačka analiza. U poređenju ovih terapijskih podgrupa XELOX protokol sa bevacizumabom je bio sličan FOLFOX-4 protokolu sa bevacizumabom, u smislu preživljavanja bez progresije bolesti (odnos rizika 1,01 97,5% CI 0,84; 1,22). Medijana praćenja u trenutku primarne analize u populaciji pacijenata predviđenih za liječenje iznosilo je 1,5 godinu. Podaci iz analiza poslije još jedne godine praćenja takođe su uključeni u Tabelu 7. Međutim, analiza preživljavanja bez progresije bolesti (*PFS*eng. – *progression free survival*) tokom terapije nije potvrdila rezultate opšte analize preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i ukupnog preživljavanja (*OSeng. - overall survival*): odnos rizika za XELOX u poređenju sa terapijom FOLFOX-4 iznosio je 1,24 gdje je 97,5% CI: 1,07 do 1,44. Iako analiza osjetljivosti pokazuje da razlika u rasporedu protokola i odabiru vremena procjene tumora ima uticaj na analizu PFS tokom terapije, nije nađeno potpuno objašnjenje za ovaj rezultat.

Tabela 7. Ključni rezultati procjene efikasnosti u analizi neinferiornosti u ispitivanju NO 16966

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **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** | **Medijana vremena do događaja (dani)** | | **HR**  **(97,5% CI)** |
| **Parametar: Preživljavanje bez progresije bolesti** | | | |
| EPP  ITT | 241  244 | 259  259 | 1,05 (0,94; 1,18)  1,04 (0,93; 1,16) |
| **Parametar: Ukupno preživljavanje** | | | |
| EPP  ITT | 577  581 | 549  553 | 0,97 (0,84; 1,14)  0,96 (0,83; 1,12) |
| **DODATNA GODINA PRAĆENJA** | | | |
| **Populacija** | **Medijana vremena do događaja (dani)** | | **HR**  **(97,5% CI)** |
| **Parametar: Preživljavanje bez progresije bolesti** | | | |
| EPP  ITT | 242  244 | 259  259 | 1,02 (0,92; 1,14)  1,01 (0,91; 1,12) |
| **Parametar: Ukupno preživljavanje** | | | |
| EPP  ITT | 600  602 | 594  596 | 1,00 (0,88; 1,13)  0,99 (0,88; 1,12) |

\*EPP= populacija pacijenata koji ispunjavaju kriterijume ; \*\*ITT = intent –to –treat population – populacija pacijenata predviđenih za liječenje

U randomizovanoj kontrolisanoj studiji faze III (CAIRO), ispitivano je dejstvo primjene kapecitabina sa početnom dozom od 1000 mg/m2 tokom dvije nedjelje na svake 3 nedjelje u kombinaciji sa irinotekanom kao prva linija terapije pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Randomizovano je 820 pacijenata da prima ili sekvencijalnu terapiju (n=410) ili kombinovanu terapiju (n=410). Sekvencijalna terapija se sastojala od prve linije terapije kapecitabinom (1250 mg/m2 dva puta dnevno tokom 14 dana), druge linije irinotekanom (350 mg/m2 prvog dana), i treće linije kombinacije kapecitabina (1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom 14 dana) sa oksaliplatinom (130 mg/m2 prvog dana). Kombinovana terapija se sastojala od primjene kapecitabina (1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom 14 dana) u kombinaciji sa irinotekanom (250 mg /m2 prvog dana) (XELIRI protokol) u prvoj liniji liječenja, a zatim od primjene kapecitabina (1000 mg/m2 dva puta na dan tokom 14 dana) i oksaliplatina (130 mg/m2 prvog dana) u drugoj liniji liječenja. Svi terapijski ciklusi su davani u intervalima od 3 nedjelje. U prvoj liniji terapije, medijan vremena preživljavanja bez progresije bolesti u populaciji pacijenata predviđenih za liječenje iznosio je 5,8 mjeseci (95%CI, 5,1 -6,2 mjeseci) za monoterapiju kapecitabinom, i 7,8 mjeseci (95%CI, 7,0-8,3 mjeseci; p=0.0002) za XELIRI protokol. Međutim, ovo je bilo povezano sa povećanom incidencom gastrointestinalne toksičnosti i neutropenije tokom primjene prve linije XELIRI protokola (26% i 11% za XELIRI protokol i prvu liniju kapecitabinom).

XELIRI protokol upoređen je sa kombinacijom 5-FU + irinotekan (FOLFIRI protokol) u tri randomizovane studije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. XELIRI protokol obuhvatao je primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/ m2 dva puta dnevno od 1. do 14. dana u tronedjeljnom ciklusu u kombinaciji sa irinotekanom u dozi od 250 mg/ m2 koji se daje 1. dana terapije. U najvećoj studiji (BICC-C), pacijenti su randomizovani u 3 grupe, gdje su pacijenti po grupama otvoreno primali ili FOLFIRI protokol (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) ili XELIRI protokol (n=141), a dodatno su randomizovani u okviru grupa gdje su primali dvostruko slijepu terapiju celekoksibom ili placebom. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 7,6 mjeseci za FOLFIRI, 5,9 mjeseci za mIFL (p=0,004) u poređenju sa FOLFIRI protokolom, i 5,8 mjeseci za XELIRI protokol (p=0,015). Medijana ukupnog preživljavanja bila je 23,1 mjesec za FOLFIRI, 17,6 mjeseci za mIFL (p=0,09) i 18,9 mjeseci za XELIRI (p=0,27). Kod pacijenata liječenih XELIRI protokolom zabilježena je znatno veća gastrointestinalna toksičnost u poređenju sa pacijentima liječenim FOLFIRI protokolom (dijareja kod 48% pacijenata koji su primali XELIRI i kod 14% onih koji su primali FOLFIRI).

U EORTC studiji pacijenti su randomizovani u 2 grupe, da otvoreno primaju protokole FOLFIRI (n=41) ili XELIRI (n=44), i dodatno su randomizovani na dvostruko slijepu terapiju celekoksibom ili placebom. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) i medijana ukupnog preživljavanja (OS) su bile kraća kod primjene XELIRI u odnosu na FOLFIRI (PFS 5,9 u poređenju sa 9,6 mjeseci, a OS 14,8 u poređenju sa 19,9 mjeseci), a uz to su prijavljene znatno veće stope dijareje kod pacijenata koji su primali XELIRI protokol (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

U studiji koju su objavili Skof i saradnici, pacijenti su randomizovani u 2 grupe, gdje su pacijenti po grupama primali ili FOLFIRI ili XELIRI protokol. Stopa ukupnog odgovora je iznosila 49% u grupi koja je primala XELIRI, i 48% u grupi koja je primala FOLFIRI p (p=0,76). Na kraju terapije, 37% pacijenata koji su primali XELIRI i 26% pacijenata koji su primali FOLFIRI nisu imali dokaz o prisustvu bolesti (p=0,56). Toksičnost je bila slična kod oba režima liječenja, uz izuzetak neutropenije koja je prijavljena češće kod pacijenata koji su primili FOLFIRI protokol.

Montagnani i saradnici su koristili rezultate tri gore navedene studije, kako bi obezbijedili sveobuhvatnu analizu randomizovanih studija, poredeći protokole FOLFIRI i XELIRI u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma. Primjena FOLFIRI protokola povezana 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 podno[ljivosti XELIRI protokola.

Podaci iz randomizovane kliničke studije (Souglakos i saradnici, 2012.) u kojoj je upoređeno liječenje FOLFIRI protokol+ bevacizumabom sa protokolom XELIRI+bevacizumab nisu pokazali značajnu razliku u PFS-u i OS-u između ta dva protokola liječenja. Pacijenti su randomizovani u 2 grupe, gdje su pacijenti po grupama primali ili FOLFIRI protokol +bevacizumab (grupa A, n=167) ili XELIRI protokol + bevacizumab (grupa B, n=166). U grupi B je XELIRI protokol obuhvatao primjenu kapecitabina u dozi od 1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom 14 dana uz primjenu irinotekana u dozi od 250 mg/m2 1. dana. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) iznosila je 10,0 mjeseci za FOLFIRI-Bev i 8,9 mjeseci za XELIRI-Bev (p=0,64), medijana ukupnog preživljavanja 25,7 odnosno 27,5 mjeseci (p=0,55), a stope odgovora 45,5% odnosno 39,8% (p=0,32). Pacijenti liječeni protokolom XELIRI+bevacizumab prijavili su značajno veću incidencu dijareje, febrilne neutropenije i sindroma šaka-stopalo nego pacijenti koji su primali FOLFIRI i bevacizumab, kod kojih se češće javljalo odlaganje terapije, smanjenje doze i prekid liječenja.

Podaci iz multicentričnog, randomizovanog, kontrolisanog ispitivanja faze II (AIO KRK 0604) podržavaju primjenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m2 tokom 2 nedjelje, na svake 3 nedjelje u kombinaciji sa irinotekanom i bevacizumabom kao prvu liniju terapije pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Randomizovano je 120 pacijenta da primaju modifikovani XELIRI protokol, kapecitabin u kombinaciji sa irinotekanom (XELIRI) i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m2 dva puta na dan tokom dvije nedjelje poslije čega slijedi period odmora od 7 dana), irinotekan (200 mg/m2 u vidu 30-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje), i bevacizumab (7,5 mg/kg u vidu 30-90 minutne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje); ukupno je 127 pacijenata randomizovano da prima kapecitabin (1000 mg/m2 dva puta na dan tokom dvije nedjelje poslije čega slijedi period odmora od 7 dana), oksaliplatin (130 mg/m2 u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje), i bevacizumab (7,5 mg/kg u vidu 30- do 90-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje). Odgovori na liječenje nakon razdoblja praćenja studijske populacije u srednjem trajanju od 26,2 mjeseca prikazani su ispod:

Tabela 8 Ključni rezultati o efikasnosti iz ispitivanja AIO KRK

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ***XELOX + bevacizumab***  ***(ITT: N=127)*** | ***Modifikovan XELIRI +***  ***bevacizumab***  ***(ITT: N= 120)*** | ***Odnos rizika***  ***95% CI***  ***P-vrijednost*** |
| *Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci* | | | |
| **ITT**  **95% CI** | 76%  69 - 84% | 84%  77 - 90% | ***-*** |
| *Medijana preživljavanja bez progresije bolesti* | | | |
| **ITT**  **95% CI** | 10,4 mjeseca  9,0-12,0 | 12.1 mjesec  10,8 - 13,2 | 0,93  0,82 – 1,07  P=0,30 |
| *Medijana ukupnog preživljavanja* | | | |
| **ITT**  **95% CI** | 24,4 mjeseca  19,3 – 30,7 | 25,5 mjeseci  21,0 – 31,0 | 0,90  0,68 – 1,19  P=0,45 |

*Kombinovana terapija u drugoj liniji liječenja metastatskog kolorektalnog karcinoma*

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane kontrolisane studije faze III (NO16967) podržavaju upotrebu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom za drugu liniju terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma. U ovom ispitivanju, 627 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, koji su prethodno primali irinotekan u kombinaciji sa režimom sa fluoropirimidinom kao prvu liniju terapije, randomizovani su da primaju protokole XELOX ili FOLFOX-4. U Tabeli 6 prikazani su terapijski protokoli XELOX i FOLFOX-4 (bez dodavanja placeba ili bevacizumaba). Pokazano je da je XELOX protokol nije inferiorniji u odnosu na FOLFOX-4 protokol u smislu preživljavanja bez progresije bolesti, u populaciji po protokolu i u ITT populaciji pacijenata (vidjeti Tabelu 9). Rezultati pokazuju da je protokol XELOX jednako efikasan kao protokol FOLFOX-4 u smislu ukupnog preživljavanja (vidjeti Tabelu 9). Medijana praćenja u vrijeme primarne analize u ITT populaciji pacijenata iznosila je 2,1 godinu. Podaci iz analiza poslije dodatnih 6 mjeseci praćenja uključeni su u Tabelu 9.

Tabela 9. Ključni rezultati efikasnosti u analizi neinferiornosti u kliničkom ispitivanju NO 16967

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

\*PPP=populacija po protokolu; \*\*ITT=populacija pacijenata predviđenih za liječenje

Uznapredovali karcinom želuca:

Podaci iz jednog multicentričnog, randomizovanog kontrolisanog kliničkog ispitivanja treće faze kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju upotrebu kapecitabina kao prve linije terapije uznapredovalog karcinoma želuca (ML17032). U ovom ispitivanju, 160 pacijenata je randomizovano da prima kapecitabin (1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom 2 nedjelje, poslije čega slijedi sedmodnevni period odmora) i cisplatin (80 mg/m2 u vidu dvočasovne infuzije svake tri nedjelje). Ukupno je 156 pacijenata randomizovano da prima terapiju 5-FU (800 mg/m2 dnevno, kontinuirana infuzija od prvog do petog dana svake tri nedjelje) i cisplatin (80 mg/m2 u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake tri nedjelje). Kapecitabin u kombinaciji sa cisplatinom nije bio inferiorniji od kombinacije 5-FU plus cisplatin u smislu preživljavanja bez progresije bolesti u analizi po protokolu ( odnos rizika 0,81; 95%CI 0,63-1,04). Srednje preživljavanje bez progresije bolesti iznosilo je 5,6 mjeseci (kapecitabin plus cisplatin) u poređenju sa 5,0 mjeseci (5-FU plus cisplatin). Koeficijent rizika za trajanje preživljavanja (ukupno preživljavanje) bio je sličan koeficijentu rizika za preživljavanje bez progresije bolesti (koeficijent rizika 0,85; 95%CI 0,64-1,13). Medijana preživljavanja iznosila je 10,5 mjeseci (kapecitabin plus cisplatin) u poređenju sa 9,3 mjeseca (5-FU plus cisplatin).

Podaci iz jedne randomizovane, multicentrične studije treće faze u kojoj je upoređen kapecitabin sa 5-FU i oksaliplatin sa cisplatinom kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju upotrebu kapecitabina za prvu liniju terapije uznapredovalog karcinoma želuca (REAL-2). U ovom ispitivanju, 1002 pacijenta je randomizovano u 2x2 faktorskom dizajnu u jednu od sljedeće četiri grupe:

* ECF: epirubicin (50 mg/m2 kao bolus prvog dana svake 3 nedjelje), cisplatin (60 mg/m2 u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje) i 5-FU (200 mg/m2 dnevno u kontinuiranoj infuziji preko centralnog venskog katetera),
* ECX: epirubicin (50 mg/m2 kao bolus prvog dana svake 3 nedjelje), cisplatin (60 mg/m2 u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje) i kapecitabin (625 mg/m2 dva puta dnevno, kontinuirano);
* EOF: epirubicin (50 mg/m2 kao bolus prvog dana svake 3 nedjelje), oksaliplatin (130 mg/m2 u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje) i 5-FU (200 mg/m2 dnevno u kontinuiranoj infuziji preko centralnog venskog katetera),
* EOX: epirubicin (50 mg/m2 kao bolus prvog dana svake 3 nedjelje), oksaliplatin (130 mg/m2 u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje) i kapecitabin (625 mg/m2 dva puta dnevno, kontinuirano).

Analize primarnih parametara efikasnosti u populaciji po protokolu, pokazale su da u sveukupnom preživljavanju nisu inferiorniji režimi bazirani na kapecitabinu u poređenju sa 5-FU (odnos rizika 0,86; 95%CI 0,8 do 0,99) , kao ni režimi bazirani na oksaliplatinu u poređenju sa cisplatinom (odnos rizika 0,92; 95%CI 0,80 do 1,1). Medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 10,9 mjeseci za protokole bazirane na kapecitabinu, a 9,6 mjeseci za protokole bazirane na 5-FU. Medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 10,0 mjeseci za protokole bazirane na cisplatinu, a 10,4 mjeseca za protokole bazirane na oksaliplatinu.

Kapecitabin je u kombinaciji sa oksaliplatinom primijenjen i u liječenju uznapredovalog karcinoma želuca. Studije sa kapecitabinom kao monoterapijom ukazuju da kapecitabin ima efekat kod uznapredovalog karcinoma želuca.

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

Jedna meta analiza šest kliničkih ispitivanja (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podržava zamjenu 5-FU kapecitabinom u monoterapiji i kombinovanoj terapiji gastrointestinalnih maligniteta. Ova objedinjena analiza uključuje 3097 pacijenata koji su liječeni terapijskim protokolima koji su uključivali kapecitabin i 3074 pacijenata koji su liječeni terapijskim protokolima koji su uključivali lijek 5-FU. Medijana ukupnog vremena preživljavanja iznosila je 703 dana (95% CI: 671; 745) kod pacijenata koji su liječeni terapijskim protokolom koji je uključivao kapecitabin, odnosno 683 dana (95% CI: 646; 715) kod pacijenata koji su liječeni terapijskim protokolima koji su uključivali lijek 5-FU. Odnos rizika za ukupno preživljavanje iznosio je 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489), što govori da su terapijski protokoli koji sadrže kapecitabin superiorniji od onih koji sadrže 5-FU.

Karcinom dojke:

*Kombinovana terapija kapecitabinom i docetakselom kod lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke*

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije treće faze podržavaju korišćenje kapecitabina u kombinaciji sa docetakselom, za liječenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične terapije, koja je uključivala antraciklin. U ovom ispitivanju, 255 pacijenata je nasumično podijeljeno da prima kapecitabin (1250 mg/m2 dva puta dnevno u trajanju od dvije nedjelje, poslije čega slijedi jednonedjeljni odmor, i docetaksel 75 mg/m2 kao jednosatna intravenska infuzija svake tri nedjelje), a 256 pacijenata je nasumično određeno da prima samo docetaksel (100 mg/m2 kao jednosatnu intravensku infuziju svake tri nedjelje). Preživljavanje je bilo bolje u grupi koja je primala kombinaciju kapecitabin plus docetaksel (p=0,0126). Medijan preživljavanja iznosio je 442 dana (kapecitabin + docetaksel) prema 352 dana (samo docetaksel). Ukupni terapijski odgovor u cjelokupnoj randomizovanoj populaciji (procjena istraživača) iznosio je 41,6% (kapecitabin + docetaksel) prema 29,7% (samo docetaksel ); p = 0,0058. Vrijeme do progresije bolesti opet je bilo bolje u grupi koja je primala kombinaciju kapecitabin + docetaksel (p<0,0001). Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 186 dana (kapecitabin + docetaksel) prema 128 dana (samo docetaksel).

*Monoterapija kapecitabinom poslije neuspješne hemioterapije taksanima i antraciklinima, i kod pacijenata kod kojih antraciklinska terapija nije indikovana*

Podaci iz dvije multicentrične kliničke studije druge faze podržavaju upotrebu kapecitabin monoterapije za liječenje pacijenata nakon neuspjeha liječenja taksanima i antraciklinskim terapijskim protokolima ili za koje dalja antraciklinska terapija nije indikovana. U ovim ispitivanjima, ukupno 236 pacijenata dobijalo je kapecitabin (1250 mg/m2 dva puta dnevno u trajanju od dvije nedjelje, poslije čega slijedi jednonedjeljni odmor). Ukupni terapijski odgovor (procjena istraživača) iznosio je 20% (prva studija) i 25% (druga studija). Medijana vremena do progresije bolesti iznosila je 93, odnosno 98 dana. Medijana preživljavanja iznosila je 384 i 373 dana.

Sve indikacije:

Meta-analiza 14 kliničkih studija sa podacima od preko 4700 pacijenata liječenih kapecitabinom u monoterapiji ili u kombinaciji sa različitim hemiooterapijskim protokolima u različitim indikacijama (karcinom kolona, kolorektalni karcinom, uznapredovali karcinom želuca i dojke) pokazala je da pacijenti na kapecitabinu koji razviju sindrom šaka-stopalo imaju duže ukupno preživljavanje u poređenju sa pacijentima koji nisu razvili sindrom šaka-stopalo: medijana ukupnog preživljavanje iznosila je 1100 dana (95% CI 1007; 1200) u poređenju sa 691 danom (95% CI 638; 754) uz odnos rizika 0,61(95% CI 0,56; 0,66).

# 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika kapecitabina procjenjivana je u rasponu dnevne doze od 502 – 3514 mg/m2/dan. Pokazatelji aktivnosti kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR) mjereno prvog i 14. dana bili su slični. PIK (površina ispod krive) 5-FU bila je 30-35% veća 14. dana. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje sistemsku izloženost 5-FU više nego srazmjerno dozi, zbog nelinearne farmakokinetike ovog aktivnog metabolita.

Resorpcija

Nakon oralne primjene, kapecitabin se brzo i ekstenzivno resorbuje, poslije čega slijedi ekstenzivna konverzija u metabolite, 5'-DFCR i 5'-DFUR. Primjena sa hranom smanjuje brzinu resorpcije kapecitabina, ali to ima samo malo dejstvo na PIK 5'-DFUR, kao i na PIK narednog metabolita, 5-FU. Pri dozi od 1250 mg/m2 14. dana po unosu hrane, maksimalne koncentracije u plazmi (Cmax u μg/ml) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL iznosile su 4,67; 3,05; 12,1; 0,95, odnosno 5,46. Vrijeme potrebno za postizanje maksimalne koncetracije u plazmi (Tmax u satima) iznosilo je 1,50; 2,00; 2,00; 2,00, odnosno 3,34 časa. Vrijednosti PIK0-∞ u μg**·**h/ml iznosile su 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 i 36,3.

Distribucija

*In vitro* ispitivanja humane plazme pokazala su da se kapecitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU vezuju za proteine plazme 54%, 10%, 62% odnosno 10%, i to uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Kapecitabin se prvo metaboliše hepatičnom karboksilesterazom u 5'-DFCR koji se onda pomoću citidin deaminaze konvertuje u 5'-DFUR, koja se uglavnom nalazi u jetri i tumorskom tkivu. Dalja katalitička aktivacija 5'-DFUR se onda odvija pomoću timidin fosforilaze (ThyPase). Enzimi koji su uključeni u katalitičku aktivaciju nalaze se u tumorskom tkivu, ali i u normalnim tkivima, iako obično u nižim nivoima. Sekvencijalna enzimska biotransformacija kapecitabina u 5-FU dovodi do većih koncentracija u tumorskim tkivima. U slučaju kolorektalnih tumora, generisanje 5-FU je izgleda u velikoj mjeri lokalizovano u stromalnim tumorskim ćelijama. Po oralnom davanju kapecitabina pacijentima sa kolorektalnim karcinomom, odnos koncentracije 5-FU u kolorektalnom tumoru i onoga u okolnom tkivu iznosio je 3,2 (u rasponu od 0,9 do 8,0). Odnos koncentracije 5-FU u tumoru i plazmi iznosio je 21,4 (raspon 3,9 do 59,9, n=8), dok je odnos u zdravim tkivima prema plazmi bio 8,9 (raspon od 3,0 do 25,8, n=8). Aktivnost timidin fosforilaze bila je mjerena i pokazala se 4 puta većom u primarnom kolorektalnom tumoru nego u okolnom normalnom tkivu. Po imunohistohemijskim ispitivanjima, izgleda da je timidin fosforilaza u velikoj mjeri lokalizovana u tumorskim stromalnim ćelijama.

5-FU se dalje katabolizuje enzimom dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) u daleko manje toksični dihidro-5-fluorouracil (FUH2). Dihidropirimidinaza cijepa pirimidinski prsten i nastaje 5-fluoro-ureidopropionska kiselina (FUPA). Konačno, beta-ureido-propionaza cijepa FUPA u alfa-fluoro-beta-alanin (FBAL) koji se izbacuje urinom. Aktivnost dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) ima ključnu ulogu na brzinu transformacije. Deficijencija DPD može da dovede do pojačane toksičnosti kapecitabina (vidjeti djelove 4.3 i 4.4).

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije (t½ u časovima) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL iznosi 0,85; 1,11; 0,66; 0,76, odnosno 3,23 časova. Kapecitabin i njegovi metaboliti se pretežno izlučuju urinom: 95,5% date doze kapecitabina izluči se urinom. Fekalna ekskrecija je minimalna (2,6%). Glavni metabolit koji se izlučuje urinom je FBAL, na koji otpada 57% date doze. Oko 3% date doze se izlučuje urinom u vidu neizmijenjenog lijeka.

Kombinovana terapija

Klinička ispitivanja faze I kojima se procjenjuje dejstvo kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela i obrnuto, nisu pokazala dejstvo kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela (Cmax i PIK), niti su docetaksel ili paklitaksel uticali na farmakokinetiku 5'-DFUR.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Populaciona farmakokinetička analiza izvedena je poslije terapije kapecitabinom kod 505 pacijenata sa kolorektalnim karcinomom, koji je primjenjivan u dozi od 1250 mg/m2 dva puta dnevno. Pol, prisustvo ili odsustvo metastaza u jetri na početku terapije, Karnofski performans status, ukupni bilirubin, albumin u serumu, ASAT i ALAT nisu imali statistički signifikantno dejstvo na farmakokinetiku 5'-DFUR, 5-FU i FBAL.

*Pacijenti sa hepatičkom insuficijencijom zbog metastaza u jetri*: Po ispitivanjima farmakokinetike kod oboljelih od karcinoma sa blagom do umjerenom hepatičkom insuficijencijom zbog metastaza u jetri, pokazalo se da se biološka raspoloživost kapecitabina i izlaganje 5-FU mogu povećati u poređenju sa pacijentima koji nemaju hepatičku insuficijenciju. Nema farmakokinetičkih podataka o pacijentima sa teškom hepatičkom insuficijencijom.

*Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom:* Po ispitivanjima farmakokinetike kod pacijenata sa karcinomom i sa umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom, nema dokaza o dejstvu klirensa kreatinina na farmakokinetiku intaktnog lijeka i 5-FU. Pokazano je da klirens kreatinina utiče na sistemsku izloženost 5'-DFUR (35% povećanje PIK kada se klirens kreatinina smanji za 50%) i FBAL (114% povećanje PIK kada se klirens kreatinina smanji za 50%). FBAL je metabolit bez antiproliferativnog dejstva.

*Starije osobe:* Na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je uključila pacijente različitog uzrasta (27 do 86 godina) i obuhvatila 234 pacijenta (46%) ≥65 godina, ustanovljeno je da ovaj parametar nema uticaja na farmakokinetiku 5'-DFUR i 5-FU. PIK FBL povećava se sa starenjem (20% veći uzrast dovodi do 15% povećanja PIK FBL). Ova promjena je vjerovatno uzrokovana promjenama bubrežne funkcije.

*Faktori etničke pripadnosti:* Nakon peroralne primjene 825 mg/m2 kapecitabina dva puta dnevno u trajanju od 14 dana, japanski pacijenti (n=18) su imali oko 36% niži Cmax i 24% nižu PIK za kapecitabin od pacijenata bijele rase (N=22). Japanski pacijenti su imali oko 25% niži Cmax i 34% nižu PIK za FBAL od pacijenata bijele rase. Klinička relevantnost ovih razlika nije utvrđena. U izloženosti drugim metabolitima nema većih razlika (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU).

# 5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, dnevno oralno davanje kapecitabina cinomolgus majmunima i miševima dovodilo je do toksičnog dejstva na gastrointestinalni, limfni i hematopoetski sistem, tipičnog za fluoropirimidine. Toksičnost je bila reverzibilna. Primijećeno je da kapecitabin može izazvati i toksičnost kože, koja se odlikuje degenerativnim/regresivnim promjenama. Kapecitabin nije imao toksično dejstvo na jetru i CNS. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produženje intervala PR i QT) bila je mjerljiva kod cinomolgus majmuna nakon intravenskog davanja (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m2/dan).

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti na miševima nije dalo nikakve dokaze o kancerogenosti kapecitabina.

Tokom standardnog ispitivanja dejstva na fertilnost, primijećena je smanjena fertilnost ženki miševa koje su primale kapecitabin. Međutim, ovo dejstvo je bilo reverzibilno nakon prestanka primanja lijeka. Uz to, tokom ispitivanja koje je trajalo 13 nedjelja, atrofične i degenerativne promjene pojavile su se na reproduktivnim organima mužjaka miševa. Međutim, i dejstvo je bilo reverzibilno nakon određenog perioda bez primanja lijeka (vidjeti dio 4.6).

U ispitivanjima embriotoksičnosti i teratogenosti kod miševa, primijećeno je dozno srazmjerno povećanje fetalne resorpcije i teratogenosti. Kod majmuna, pobačaji i embrioletalnost su zabilježeni pri korišćenju visokih doza, ali nije bilo dokaza o teratogenosti.

Kapecitabin nije bio mutagen u *in vitro* uslovima na bakterijama (Amesov test) ili ćelijama sisara (test genske mutacije V79/HPRT kod modela kineskog hrčka). Međutim, slično drugim analozima nukleozida (tj. 5-FU), kapecitabin je imao klastogeno dejstvo na humane limfocite (*in vitro*), a uočen je pozitivan trend u mikronukleusnim testovima (*in vivo*) na kostnoj srži miša.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Lista pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)**

*Jezgro tablete:*

Laktoza

Celuloza, mikrokristalna (E460)

Hipromeloza

Kroskarmeloza natrijum

Magnezijum stearat

*Film (omotač) tablete:*

Hipromeloza

Talk

Titan dioksid (E171)

Gvožđe (III) oksid, crveni (E172)

Gvožđe (III) oksid, žuti (E172)

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

**6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

**6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka**

*PVC/PVdC/Aluminijum blisteri*

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

*Aluminijum/Aluminijum blisteri*

Lijek ne zahtijeva posebne uslove čuvanja.

**6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje lijeka je Aluminijum/Aluminijum ili PVC/PVdC/Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Ecansya, 150 mg, film tableta

Spoljašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lijek.

Ecansya, 500 mg, film tableta

Spoljašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija koja sadrži 12 blistera (ukupno 120 film tableta) i Uputstvo za lijek.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Potrebno je pridržavati se postupaka za sigurno rukovanje citotoksičnim ljekovima.

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

DSD „KRKA d.d. Novo mesto“ Slovenija - predstavništvo Podgorica,

Svetlane Kane Radević br. 3, 81000 Podgorica, Crna Gora

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ecansya, film tableta, 150 mg, blister, 60 film tableta: 2030/24/4699 – 5985

Ecansya, film tableta, 500 mg, blister, 120 film tableta: 2030/24/4700 – 5986

**9. DATUM PRVE DOZVOLE/OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 08.04.2016. godine

Datum posljednje obnove dozvole: 23.09.2024. godine

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2024. godine