**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Capecitabine PharmaSwiss, 500 mg, film tableta

INN: kapecitabin

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna film tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza bezvodna.

Jedna film tableta sadrži 25,47 mg laktoze bezvodne.

Za spisak svih ekscipijenasa, pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tablete.

Izdužene, bikonveksne tablete ružičaste boje sa utisnutom oznakom „500“ na jednoj strani.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

Lijek Capecitabine PharmaSwiss je indikovan za adjuvantnu terapiju pacijenata nakon operacije stadijuma III (Djuksov stadijum C) karcinoma kolona (vidjeti dio 5.1).

Lijek Capecitabine PharmaSwiss je indikovan za terapiju metastatskog kolorektalnog karcinoma (vidjeti dio 5.1).

Lijek Capecitabine PharmaSwiss je indikovan za prvu liniju terapije uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji sa terapijskim režimima na bazi platine (vidjeti dio 5.1).

Lijek Capecitabine PharmaSwiss u kombinaciji sa docetakselom (vidjeti dio 5.1) je indikovan za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične hemoterapije. Prethodna terapija bi trebalo da je uključivala antraciklin.

Lijek Capecitabine PharmaSwiss je takođe indikovan kao monoterapija za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha terapije taksanima i hemoterapijskog režima koji sadrži antracikline ili za koje dalja terapija antraciklinima nije indikovana.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

Lijek Capecitabine PharmaSwiss treba da propisuje ljekar specijalista koji ima iskustva u korišćenju anti-neoplastičnih ljekova. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata tokom prvog ciklusa liječenja.

Terapiju treba prekinuti ako se uoči progresija bolesti ili nepodnošljiva toksičnost.

Izračunavanja standardne doze i smanjene doze na osnovu površine tijela prikazana su u Tabeli 1. za početnu dozu lijeka Capecitabine PharmaSwiss od 1250 mg/m2 i za početnu dozu od 1000 mg/m2 u Tabeli 2.

Preporučeni režim doziranja (vidjeti dio 5.1):

**Monoterapija**

*Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i karcinom dojke*

Kada se primjenjuje kao monoterapija, preporučena početna doza lijeka Capecitabine PharmaSwiss u adjuvantnoj terapiji karcinoma kolona, lječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke je 1250 mg/m2 i primjenjuje se dva puta dnevno (ujutru i uveče, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m2) tokom 14 dana, nakon čega slijedi 7 dana pauze. Adjuvantna terapija kod pacijenata sa karcinomom kolona u III stadijumu se preporučuje u ukupnom trajanju od 6 mjeseci.

**Kombinovana terapija**

*Karcinom kolona, kolorektalni karcinom i karcinom želuca*

U kombinovanoj terapiji, preporučena početna doza lijeka Capecitabine PharmaSwiss treba da se smanji na 800-1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom 14 dana, nakon čega slijedi pauza od 7 dana, ili na 625 mg/m2 dva puta dnevno u kontinuitetu (vidjeti poglavlje 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 sedam dana odmora, uz primjenu irinotekana u dozi od 200 mg/m2 prvog dana. Uključivanje bevacizumaba u kombinovani režim nema uticaja na početnu dozu lijeka Capecitabine PharmaSwiss. Premedikaciju treba započeti prije davanja cisplatina kod pacijenata koji primaju kombinaciju lijeka Capecitabine PharmaSwiss i cisplatina, da bi se održala adekvatna hidratacija i spriječilo povraćanje, u skladu sa Sažetkom karakteristika lijeka za cisplatin. Kod pacijenata koji primaju kombinaciju lijeka Capecitabine PharmaSwiss i oksaliplatina, preporučuje se premedikacija antiemeticima u skladu sa Sažetkom karakteristika lijeka za oksaliplatin. Kod pacijenata sa karcinomom kolona, adjuvantna terapija u III stadijumu se preporučuje u trajanju od 6 mjeseci.

*Karcinom dojke*

U kombinaciji sa docetakselom, preporučena početna doza lijeka Capecitabine PharmaSwiss u liječenju metastatskog karcinoma dojke je 1250 mg/m2 dva puta dnevno tokom 14 dana, nakon čega slijedi pauza od 7 dana, u kombinaciji sa 75 mg/m2 docetaksela u vidu jednočasovne intravenske infuzije na svake 3 nedjelje. Premedikacija oralnim kortikosteroidima kao što je deksametazon, u skladu sa Sažetkom karakteristika lijeka za docetaksel, treba da se započne prije primjene docetaksela kod pacijenata koji primaju kombinaciju lijeka Capecitabine PharmaSwiss i docetaksela.

Izračunavanje doze lijeka Capecitabine PharmaSwiss:

Tabela 1. Izračunavanje standardne i smanjene doze lijeka Capecitabine PharmaSwiss na osnovu površine tijela, za početnu dozu od 1250 mg/m2

|  |  |
| --- | --- |
|  | Dozni nivo 1250 mg/m2 (dva puta dnevno) |
|  | Puna doza1250 mg/m2 | Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po svakom uzimanju lijeka (uzima se ujutru i uveče) | Smanjena doza (75%)950 mg/m2 | Smanjena doza (50%)625 mg/m2 |
| Površina tijela (m2) | Doza po jednom uzimanju (mg) | 150 mg | 500 mg | Doza po jednom uzimanju (mg) | Doza po jednom uzimanju (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 standardne i smanjene doze lijeka Capecitabine PharmaSwiss na osnovu površine tijela, za početnu dozu od 1000 mg/m2

|  |  |
| --- | --- |
|  | Dozni nivo 1000 mg/m2 (dva puta dnevno) |
|  | Puna doza1000 mg/m2 | Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po svakom uzimanju lijeka (uzima se ujutru i uveče) | Smanjena doza (75%)750 mg/m2 | Smanjena doza (50%)500 mg/m2 |
| Površina tijela (m2) | Doza po jednom uzimanju (mg) | 150 mg | 500 mg | Doza po jednom uzimanju (mg) | Doza po jednom uzimanju (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 |

Podešavanje doze tokom terapije:

*Opšti principi*

Toksičnost usljed primjene lijeka Capecitabine PharmaSwiss može da se reguliše simptomatskom terapijom i/ili promjenom doze (prekid terapije ili smanjenje doze). Kada se doza jednom smanji, kasnije se ne smije povećavati. Kada se radi o toksičnostima za koje ljekar smatra da je malo vjerovatno da će postati ozbiljne ili životno ugrožavajuće, npr. alopecija, izmijenjen osjećaj ukusa, promjene na noktima, liječenje se može nastaviti u istoj dozi bez smanjenja doze ili prekida terapije. Pacijenti koji uzimaju lijek Capecitabine PharmaSwiss treba da budu informisani o potrebi da se odmah prekine terapija ako dođe do pojave umjerene ili teže toksičnosti. Doze lijeka Capecitabine PharmaSwiss preskočene usljed toksičnosti se ne nadoknađuju. U nastavku su preporučene izmjene doze zbog toksičnosti:

Tabela 3. Šema smanjenja doze lijeka Capecitabine PharmaSwiss (tronedjeljni ciklus ili kontinuirana terapija)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Stepen toksičnosti\*** | **Promjene doze tokom terapijskog ciklusa** | **Prilagođavanje doze za naredni ciklus/dozu (% početne doze)** |
| * *Gradus 1*
 | Održati nivo doze | Održati nivo doze |
| * *Gradus 2*
 |
|  prvo pojavljivanje | Prekinuti dok se ne vrati na gradus 0-1 | 100% |
|  drugo pojavljivanje | 75% |
|  treće pojavljivanje | 50% |
|  četvrto pojavljivanje | Trajno prekinuti terapiju | Nije primjenljivo |
| * *Gradus 3*
 |  |  |
|  prvo pojavljivanje | Prekinuti dok se ne vrati na gradus 0-1 | 75% |
|  drugo pojavljivanje | 50% |
| treće pojavljivanje | Trajno prekinuti terapiju | Nije primjenljivo |
| * *Gradus 4*
 |  |  |
|  prvo pojavljivanje | Trajno prekinuti terapiju*ili*Ako ljekar smatra da je u najboljem interesu pacijenta da nastavi, prekinuti dok se ne vrati na gradus 0-1 | 50% |
| drugo pojavljivanje | Trajno prekinuti terapiju | Nije primjenljivo |

\* Prema Grupi za klinička ispitivanja Kanadskog nacionalnog instituta za karcinom (NCIC CTG), korišćeni su opšti kriterijumi toksičnosti (verzija 1) ili Zajednički terminološki kriterijumi za neželjene događaje (CTCAE) Programa procjene terapije karcinoma Američkog nacionalnog instituta za karcinom, verzija 4.0. Za sindrom šaka-stopalo i hiperbilirubinemiju, vidjeti dio 4.4.

*Hematologija*

Pacijenti kod kojih je broj neutrofila prije uključivanja terapije <1,5 x 109/L, i/ili sa brojem trombocita <100 x 109/L, ne treba da uzimaju lijek Capecitabine PharmaSwiss. Ako vanredni laboratorijski testovi tokom terapijskog ciklusa pokažu pad broja neutrofila ispod 1,0 x 109/L, ili pad broja trombocita ispod 75 x 109/L, terapiju lijekom Capecitabine PharmaSwiss treba prekinuti.

Izmjene doze zbog toksičnosti kada se lijek Capecitabine PharmaSwiss primjenjuje u tronedjeljnom ciklusu u kombinaciji sa drugim ljekovima:

Izmjene doze zbog toksičnosti kada se lijek Capecitabine PharmaSwiss primjenjuje u tronedjeljnom ciklusu u kombinaciji sa drugim ljekovima treba vršiti u skladu sa Tabelom 3. (gore) za lijek Capecitabine PharmaSwiss i u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika lijeka za drugi lijek (druge ljekove).

Na početku terapijskog ciklusa, ako je indikovano odlaganje liječenja bilo lijekom Capecitabine PharmaSwiss ili drugim lijekom (drugim ljekovima), primjenu kombinovane terapije treba odložiti sve dok se ne steknu uslovi za započinjanje terapije svim ljekovima.

Tokom terapijskog ciklusa, za one toksičnosti za koje ljekar ne smatra da su povezane sa lijekom Capecitabine PharmaSwiss, davanje lijeka Capecitabine PharmaSwiss treba nastaviti, a dozu drugog lijeka prilagoditi u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika tog lijeka.

Ako druge ljekove treba trajno ukinuti, terapija lijekom Capecitabine PharmaSwiss se može nastaviti kada se ispune uslovi za ponovno uvođenje lijeka Capecitabine PharmaSwiss.

Ove preporuke važe za sve indikacije i sve posebne grupe pacijenata.

Izmjene doze zbog toksičnosti kada se lijek Capecitabine PharmaSwiss primjenjuje kontinuirano u kombinaciji sa drugim ljekovima:

Izmjene doze zbog toksičnosti kada se lijek Capecitabine PharmaSwiss primjenjuje kontinuirano u kombinaciji sa drugim ljekovima treba vršiti u skladu sa Tabelom 3 (gore), za lijek Capecitabine PharmaSwiss i u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika lijeka za drugi lijek (druge ljekove).

Prilagođavanje doze kod posebnih grupa pacijenata:

*Oštećenje jetre*

Nema dovoljno podataka o bezbjednosti i efikasnosti primjene lijeka kod pacijenata sa oštećenjem jetre da bi se mogle dati preporuke za prilagođavanje doze. Nema informacija o oštećenju jetre usljed ciroze ili hepatitisa.

*Oštećenje bubrega*

Lijek Capecitabine PharmaSwiss je kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min [*Cockcroft-Gault*] na početku liječenja). Incidenca pojave neželjenih reakcija gradusa 3 ili 4 kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-50 ml/min na početku liječenja) je veća u odnosu na ukupnu populaciju. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega na početku liječenja, preporučuje se smanjenje doze na 75% početne doze od 1250 mg/m2. Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega na početku liječenja, nije potrebno smanjenje doze kada je početna doza 1000 mg/m2. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 51-80 ml/min na početku liječenja) ne preporučuje se prilagođavanje početne doze. Ukoliko tokom terapije dođe do pojave neželjenih reakcija gradusa 2, 3 ili 4, preporučuje se pažljivo praćenje i brz prekid terapije, a nakon toga prilagođavanje doze kako je navedeno u Tabeli 3. (gore). Ako se izračunate vrijednosti klirensa kreatinina tokom terapije smanje na vrijednost ispod 30 ml/min, terapiju lijekom Capecitabine PharmaSwiss treba prekinuti. Ove preporuke za prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrega se odnose i na monoterapiju i na kombinovanu terapiju (vidjeti ispod i dio „ Pacijenti starijeg životnog doba“).

*Pacijenti starijeg životnog doba*

Tokom monoterapije lijekom Capecitabine PharmaSwiss, nije potrebno prilagođavanje početne doze. Ipak, neželjene reakcije gradusa 3 ili 4 povezane sa terapijom, češće se javljaju kod pacijenata ≥60 godina starosti, u odnosu na mlađe pacijente.

Kada se lijek Capecitabine PharmaSwiss primjenjuje u kombinaciji sa drugim ljekovima, kod starijih pacijenata (≥65 godina) se, u odnosu na mlađe pacijente, javlja više neželjenih reakcija gradusa 3 i 4, uključujući i one koje dovode do prekida terapije. Savjetuje se pažljivo praćenje pacijenata starijih od 60 godina.

- Ukombinaciji sa docetakselom: uočena je povećana incidenca neželjenih reakcija gradusa 3 ili 4 i ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa terapijom kod pacijenata ≥60 godina starosti (vidjeti dio 5.1). Kod pacijenata ≥60 godina starosti, preporučuje se smanjenje početne doze na 75% (950 mg/m2 dva puta dnevno). Ako se ne uoči nikakva toksičnost kod ovih pacijenata koji uzimaju smanjenu početnu dozu lijeka Capecitabine PharmaSwiss u kombinaciji sa docetakselom, doza lijeka se može oprezno povećavati do 1250 mg/m2 dva puta dnevno.

*Pedijatrijska populacija*

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

Način primjene

Film tablete se moraju progutati cijele sa vodom, najkasnije 30 minuta nakon obroka.

Film tablete se ne smiju drobiti niti lomiti.

**4.3. Kontraindikacije**

- ozbiljne i neočekivane reakcije na terapiju fluoropirimidinom u anamnezi;

- preosjetljivost na kapecitabin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1 ili na fluorouracil;

- poznat potpuni nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD), vidjeti dio 4.4;

- tokom trudnoće i dojenja;

- kod pacijenata sa teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom;

- kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre;

- kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min);

- nedavna ili istovremena terapija brivudinom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za interakcije sa drugim ljekovima);

- ako postoje kontraindikacije za bilo koji od ljekova koji se primjenjuju u kombinovanom režimu, taj lijek se ne smije uzimati.

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Toksičnost koja ograničava dozu

Toksičnost koja ograničava dozu uključuje: dijareju, bol u abdomenu, mučninu, stomatitis i sindrom šaka-stopalo (kožna reakcija šaka-stopalo, palmarno-plantarna eritrodizestezija). Većina neželjenih reakcija je reverzibilna i ne zahtijeva trajni prekid terapije, iako se može desiti da treba prekinuti doziranje za neko vrijeme ili smanjiti dozu.

*Dijareja*: Pacijente sa teškom dijarejom treba pažljivo pratiti, i davati im tečnosti i elektrolite ako dehidriraju. Može se koristiti standardna terapija protiv dijareje (npr. loperamid). Dijareja gradusa 2 po NCIC CTC definiše se kao povećanje na 4 do 6 stolica dnevno ili noćne stolice, a dijareja gradusa 3 kao povećanje na 7 do 9 stolica dnevno ili inkontinencija ili malapsorpcija. Dijareja gradusa 4 je povećanje na ≥10 stolica dnevno ili masivno krvava dijareja ili potreba za parenteralnom podrškom. Dozu treba smanjivati po potrebi (vidjeti dio 4.2).

*Dehidracija*: Dehidraciju treba spriječiti ili korigovati na samom početku. Pacijenti sa anoreksijom, astenijom, mučninom, povraćanjem ili dijarejom lako mogu da dehidriraju. Dehidracija može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije, posebno kod pacijenata sa preegzistirajućim poremećajem bubrežne funkcije ili kada se kapecitabin daje istovremeno sa nefrotoksičnim ljekovima. Akutna bubrežna insuficijencija, zbog sekundarne dehidracije može biti fatalna. Ako dođe do dehidratacije gradusa 2 (ili teže), terapiju lijekom Capecitabine PharmaSwiss treba odmah prekinuti i korigovati dehidraciju. Terapija se ne smije ponovo započinjati dok se pacijent ne rehidrira i svi uzročnici koriguju ili kontrolišu. Ukoliko je potrebno, dozu treba prilagoditi nastaloj neželjenoj reakciji kako je navedeno (vidjeti dio 4.2).

*Sindrom šaka-stopalo* (poznat i kao reakcija šaka-stopalo ili palmarno-plantarna eritrodizestezija ili hemoterapijski izazvan akralni eritem): Sindrom šaka-stopalo gradusa 1 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 gradusa 2 definiše se kao bolni otok ili eritem šaka i/ili stopala i/ili neprijatnost koja utiče na aktivnosti pacijenta u njegovom svakodnevnom životu.

Sidrom šaka-stopalo gradusa 3 je vlažna deskvamacija, ulceracija, pojava plikova i jak bol u šakama i/ili stopalima i/ili teža neprijatnost koja pacijenta onemogućava da obavlja aktivnosti u njegovom svakodnevnom životu. Uporni i teški šaka-stopalo sindrom (gradusa 2 ili višeg) može dovesti do gubitka otiska prsta, što može ugroziti identifikaciju pacijenta. Ako dođe do pojave sindroma šaka-stopalo gradusa 2 ili 3, terapiju lijekom Capecitabine PharmaSwiss treba prekinuti dok se tegobe ne otklone ili dok ne dođe do smanjenja intenziteta do gradusa 1. Po pojavi sindroma šaka-stopalo gradusa 3, naredne doze lijeka Capecitabine PharmaSwiss treba smanjiti. Kada se lijek Capecitabine PharmaSwiss i cisplatin daju u kombinaciji, primjena vitamina B6 (piridoksin) se ne savjetuje za simptomatsku ili sekundarnu profilaktičku terapiju sindroma šaka-stopalo, jer postoje objavljeni izvještaji da to može da smanji efikasnost cisplatina. Postoje dokazi o efikasnosti primjene dekspantenola u profilaksi sindroma šaka-stopalo kod pacijenata koji primjenjuju kapecitabin.

*Kardiotoksičnost*: Kardiotoksičnost je povezana sa terapijom fluoropirimidinom i uključuje infarkt miokarda, anginu pektoris, disritmije, kardiogeni šok, iznenadnu smrt i elektrokardiografske promjene (uključujući i veoma rijetke slučajeve produženja QT intervala). Ove neželjene reakcije mogu biti češće kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću u anamnezi. Kod pacijenata koji uzimaju lijek Capecitabine PharmaSwiss, zabilježena je pojava srčanih aritmija (uključujući ventrikularnu fibrilaciju, *torsade de pointes* i bradikardiju), angine pektoris, infarkta miokarda, srčane insuficijencije i kardiomiopatije. Potreban je oprez kod pacijenata koji su već imali značajnija srčana oboljenja, aritmije i anginu pektoris (vidjeti dio 4.8).

*Hipo-ili hiperkalcijemija*: Hipo- ili hiperkalcijemija su zabilježene tokom terapije lijekom Capecitabine PharmaSwiss. Potreban je oprez kod pacijenata koji su već imali hipo- ili hiperkalcijemiju (vidjeti dio 4.8).

*Oboljenja centralnog ili perifernog nervnog sistema*: Potreban je oprez kod pacijenata sa oboljenjima centralnog ili perifernog nervnog sistema, npr. sa metastazama na mozgu ili neuropatijom (vidjeti dio 4.8).

*Dijabetes melitus ili poremećaji elektrolita*: Potreban je oprez kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili poremećajima elektrolita, jer se oni mogu pogoršati tokom terapije lijekom Capecitabine PharmaSwiss.

*Kumarinski antikoagulansi*: U jednom ispitivanju interakcije ljekova sa primjenom pojedinačne doze varfarina, došlo je do značajnog povećanja srednje vrijednosti PIK (+57%) S-varfarina. Ovi rezultati ukazuju na interakciju, vjerovatno zbog inhibicije sistema izoenzima citohroma P450 2C9 izazvane kapecitabinom. Kod pacijenata koji istovremeno primaju lijek Capecitabine PharmaSwiss i oralne kumarinske antikoagulanse, treba pažljivo pratiti antikoagulacioni odgovor (INR ili protrombinsko vrijeme) i po tome prilagoditi dozu antikoagulansa (vidjeti dio 4.5).

*Brivudin*: Brivudin se ne smije primjenjivati istovremeno sa kapecitabinom. Zabilježeni su smrtni slučajevi kao posljedica ove interakcije. Mora postojati barem četiri nedjelje pauze između završetka terapije brivudinom i početka terapije kapecitabinom. Terapija brivudinom može se započeti 24 sata nakon primjene posljednje doze kapecitabina (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Ukoliko dođe do slučajne primjene brivudina kod pacijenata na terapiji kapecitabinom, potrebno je preduzeti efektivne mjere u cilju smanjenja toksičnosti kapecitabina. Preporučuje se hitan prijem u bolnicu. Potrebno je preduzeti sve mjere kako bi se spriječile sistemske infekcije i dehidratacija.

*Oštećenje jetre*: U odsustvu podataka o bezbjednosti i efikasnosti kod pacijenata sa oštećenjem jetre, liječenje lijekom Capecitabine PharmaSwiss treba pažljivo pratiti kod pacijenata s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre, nezavisno od prisustva ili odsustva metastaza na jetri. Primjenu lijeka Capecitabine PharmaSwiss treba prekinuti ako dođe do terapijom izazvanog povećanja nivoa bilirubina od >3,0 x GGN (gornje granice normale) ili terapijom izazvanog povećanja hepatičkih aminotransferaza (ALT, AST) od > 2,5 x GGN. Monoterapija lijekom Capecitabine PharmaSwiss može se ponovo započeti kada bilirubin padne na ≤3 x GGN, ili hepatičke aminotransferaze padnu na ≤2,5 x GGN.

*Oštećenje bubrega*: Incidenca neželjenih reakcija gradusa 3 ili 4 kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-50 ml/min) je povećana u poređenju sa ukupnom populacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

*Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)*:

Aktivnost DPD-a je faktor koji ograničava brzinu katabolizma 5-fluorouracila (vidjeti dio 5.2).

Pacijenti sa nedostatkom DPD-a zbog toga imaju povećan rizik od toksičnosti povezane s primjenom fluoropirimidina, uključujući, na primjer: stomatitis, dijareju, zapaljenje sluznica, neutropeniju i neurotoksičnost.

Toksičnost povezana sa nedostatkom DPD-a obično se javlja u toku prvog ciklusa terapije ili nakon povećanja doze.

*Potpuni nedostatak DPD-a*

Potpuni nedostatak DPD-a je rijedak (javlja se kod 0,01 - 0,5% bjelaca). Pacijenti sa potpunim nedostatkom DPD-a izloženi su visokom riziku od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti i ne smiju se liječiti kapecitabinom (vidjeti dio 4.3).

*Djelimičan nedostatak DPD-a*

Procjenjuje se da se djelimičan nedostatak DPD-a javlja kod 3 - 9% bijelaca. Pacijenti sa djelimičnim nedostatkom DPD-a imaju povećan rizik od teške i potencijalno po život opasne toksičnosti. Radi ograničenja te toksičnosti potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Nedostatak DPD-a parametar je koji treba uzeti u obzir zajedno s drugim rutinskim mjerenjima za smanjenje doze. Smanjenje početne doze može uticati na efikasnost terapije. Ukoliko ne dođe do ozbiljne toksičnosti, naredne doze se mogu povećavati uz intenzivno praćenje.

*Testiranje radi utvrđivanja nedostatka DPD-a*

Preporučuje se fenotipsko i/ili genotipsko testiranje prije uvođenja terapije kapecitabinom uprkos nedoumicama oko optimalne metodologije testiranja prije početka terapije. Potrebno je uzeti u obzir odgovarajuće kliničke smjernice.

*Genotipska karakterizacija nedostatka DPD-a*

Testiranjem na rijetke mutacije gena *DPYD* prije početka terapije mogu se utvrditi pacijenti sa nedostatkom DPD-a.

Četiri varijante gena *DPYD*: 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 nedostatak ili smanjenje enzimske aktivnosti DPD-a. Druge rijetke varijante takođe mogu biti povezane sa 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 sa najmanje jednim alelom c.1905+1G>A ili c.1679T>G) uzrokuju potpuni ili gotovo potpuni nedostatak enzimske aktivnosti DPD-a.

Pacijenti sa određenim heterozigotnim varijantama gena *DPYD* (uključujući varijante c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) imaju povećan rizik od teške toksičnosti kad se liječe fluoropirimidinima.

Učestalost heterozigotnog genotipa c.1905+1G>A u genu *DYPD* kod pacijenata bijele rase iznosi približno 1%, učestalost varijante c.2846A>T 1,1%, varijante c.1236G>A/HapB3 2,6 - 6,3%, a varijante c.1679T>G 0,07 - 0,1%.

Podaci o učestalosti ove četiri varijante gena *DPYD* u drugim populacijama osim bijelaca su ograničeni. Trenutno se smatra da navedene četiri varijante gena *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) gotovo uopšte nijesu prisutne u populacijama afričkog (afroameričkog) ili azijskog porijekla.

*Fenotipska karakterizacija nedostatka DPD-a*

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

Povećane koncentracije uracila prije početka terapije povezane su sa povećanim rizikom od toksičnosti. Uprkos nedoumicama oko graničnih vrijednosti uracila koje znače potpun ili djelimičan nedostatak DPD-a, treba smatrati da vrijednosti uracila u krvi ≥ 16 ng/ml i < 150 ng/ml ukazuju na djelimičan nedostatak DPD-a i povezane su sa povećanim rizikom od toksičnosti fluoropirimidina, a da vrijednosti uracila u krvi ≥ 150 ng/ml ukazuju na potpun nedostatak DPD-a i povezane su sa rizikom od po život opasne ili smrtonosne toksičnosti fluoropirimidina.

*Oftalmološke komplikacije*: Pacijente bi trebalo pažljivo pratiti zbog moguće pojave oftalmoloških komplikacija, poput keratitisa i poremećaja rožnjače, posebno ako imaju prethodnu istoriju očnih poremećaja.

Terapiju očnih poremećaja bi trebalo započeti prema kliničkim preporukama.

*Teške kožne reakcije*: Lijek Capecitabine PharmaSwiss može da izazove teške kožne reakcije, kao što su Stevens-Džonsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Primjenu lijeka Capecitabine PharmaSwiss potrebno je potpuno prekinuti kod pacijenata kod kojih se tokom liječenja pojavi teška kožna reakcija.

*Laktoza*: S obzirom na to da ovaj lijek sadrži bezvodnu laktozu kao pomoćnu supstancu, pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja netolerancije na galaktozu, deficijencije Lapp laktaze ili malapsorpcije gluko-galaktoze ne smiju koristiti ovaj lijek.

Capecitabine PharmaSwiss film tablete ne smiju se drobiti niti lomiti. U slučaju izlaganja pacijenta ili negovatelja zdrobljenim ili prelomljenim film tabletama mogu se javiti neželjene reakcije (vidjeti dio 4.8).

**4.5. Interakcije sa drugim ljekovima i druge vrste interakcija**

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

**Interakcije sa drugim ljekovima**

*Brivudin: opisana je klinički značajna interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabin, 5-florouracil, tegafur), koja je posljedica inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze od strane brivudina. Ova interakcija, koja dovodi do pojačane toksičnosti fluoropirimidina, potencijalno je fatalna. Zbog toga se brivudin ne smije primjenjivati istovremeno sa kapecitabinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Mora postojati barem četiri nedjelje pauze između završetka terapije brivudinom ili početka terapije kapecitabinom. Terapija brivudinom može se započeti 24 sata nakon primjene posljednje doze kapecitabina.*

*Supstrati citohroma P-450 2C9*: sem interakcija sa varfarinom, nije bilo zvaničnih studija o interakcijama ljekova pri istovremenoj upotrebi kapecitabina i ostalih supstrata CYP2C9. Istovremenu primjenu kapecitabina i 2C9 substrata (npr. fenitoin) treba pažljivo pratiti. Vidjeti takođe interakcije sa kumarinskim antikoagulansima ispod i dio 4.4.

*Kumarinski antikoagulansi*: kod pacijenata koji istovremeno uzimaju kapecitabin i kumarinske antikoagulanse kao što su varfarin i fenprokumon, zabilježeni su izmijenjeni parametri koagulacije i/ili krvarenje. Ove reakcije su se javljale nekoliko dana ili do nekoliko mjeseci nakon započinjanja terapije kapecitabinom i, u nekim slučajevima, u roku od mjesec dana po prestanku terapije ovim lijekom. U kliničkoj farmakokinetičkoj studiji interakcija, nakon pojedinačne doze varfarina od 20 mg, primjena kapecitabina dovodi do povećanja PIK vrednosti S-varfarina za 57% i vrijednosti INR za 91%. Budući da nema uticaja na metabolizam R-varfarina, ovi rezultati ukazuju na to da kapecitabin usporava djelovanje izoenzima 2C9, ali nema dejstva na izoenzime 1A2 i 3A4. Pacijente koji uzimaju kumarinske antikoagulanse istovremeno sa kapecitabinom, treba pažljivo pratiti da se identifikuju izmjene u njihovim parametrima koagulacije (PT ili INR), i u skladu sa tim prilagoditi dozu antikoagulansa.

*Fenitoin*: tokom istovremene primjene kapecitabina i fenitoina, zabilježene su povećane koncentracije fenitoina u plazmi koje u pojedinim slučajevima dovode do simptoma intoksikacije fenitoinom. Pacijente koji uzimaju fenitoin istovremeno sa kapecitabinom, treba redovno pratiti da bi se identifikovale povećane koncentracije fenitoina u plazmi.

*Folinska/Folna kiselina*: ispitivanje kombinovane terapije kapecitabina i folinske kiseline ukazuje na to da folinska kiselina nema većeg uticaja na farmakokinetiku kapecitabina i njegove metabolite. Međutim, folinska kiselina utiče na farmakodinamiku kapecitabina i može pojačati njegovu toksičnost: maksimalna tolerisana doza (MTD) kapecitabina u monoterapiji kada se primjenjuje intermitentni režim je 3000 mg/m2 dnevno, dok je samo 2000 mg/m2 dnevno kada se primjenjuje u kombinaciji sa folinskom kiselinom (30 mg oralno, dva puta dnevno). Povećana toksičnost može se javiti pri prelazu sa 5-FU/LV na kapecitabin. Takođe se može javiti pri suplementaciji folnom kiselinom, zbog sličnosti između folinske i folne kiseline.

*Antacidi*: Ispitivano je dejstvo antacida koji sadrži aluminijum hidroksid i magnezijum hidroksid na farmakokinetiku kapecitabina. Zabilježeno je malo povećanje koncentracije kapecitabina i jednog metabolita (5'- DFCR) u plazmi; nije bilo uticaja na tri glavna metabolita (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

*Alopurinol*: Zabilježene su interakcije alopurinola sa 5-FU, sa mogućnošću smanjene efikasnosti 5-FU. Treba izbjegavati istovremenu primjenu alopurinola sa kapecitabinom.

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

*Radioterapija*: MTD kapecitabina kada se primjenjuje kao monoterapija u intermitentnom režimu iznosi 3000 mg/m2 dnevno, dok u kombinaciji sa radioterapijom rektalnog karcinoma, MTD kapecitabina iznosi 2000 mg/m2 dnevno kada se primjenjuje bilo kao kontinuirana šema ili svakodnevno od ponedjeljka do petka tokom šestonedjeljnog ciklusa radioterapije.

*Oksaliplatin*: Nijesu zabelježene klinički značajne razlike u izloženosti kapecitabinu ili njegovim metabolitima, slobodnoj platini ili ukupnoj platini kada je kapecitabin primjenjivan u kombinaciji sa oksaliplatinom ili u kombinaciji sa oksaliplatinom i bevacizumabom.

*Bevacizumab*: Nije bilo klinički značajnog uticaja bevacizumaba na farmakokinetičke parametre kapecitabina ili njegovih metabolita u prisustvu oksaliplatina.

**Interakcije sa hranom**

U svim kliničkim ispitivanjima, pacijentima je savjetovano da kapecitabin uzimaju najkasnije 30 minuta nakon obroka. Budući da su postojeći podaci o bezbjednosti i efikasnosti bazirani na primjenu lijeka sa hranom, preporučuje se da se lijek Capecitabine PharmaSwiss uzima sa hranom. Uzimanje lijeka sa hranom smanjuje 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 dobu treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok su na terapiji lijekom Capecitabine PharmaSwiss. Ako pacijentkinja zatrudni tokom terapije lijekom Capecitabine PharmaSwiss, moraju joj se objasniti potencijalne opasnosti po fetus. Tokom liječenja se savjetuje primjena efikasne kontracepcije, kao i 6 mjeseci nakon posljednje doze kapecitabina.

S obzirom na genotoksične efekte lijeka, pacijenti muškog pola koji imaju partnerke u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasne mjere kontracepcije tokom terapije kao i 3 mjeseca nakon posljednje doze kapecitabina.

Plodnost

Nema podataka o uticaju kapecitabina na plodnost. Pivotalne studije sa kapecitabinom uključivale su samo pacijentkinje u reproduktivnom periodu i pacijente koji su prihvatili metod kontrole rađanja tokom trajanja studija i u razumnom roku nakon toga. U studijama na životinjama uočeni su uticaji lijeka na plodnost (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća

Nijesu sprovedene studije primjene kapecitabina kod trudnica; ipak, pretpostavlja se da kapecitabin može da šteti fetusu ako se daje trudnicama. U studijama reproduktivne toksičnosti na životinjama, primjena kapecitabina je dovela do embrioletalnosti i teratogenosti. Ovi nalazi su očekivana dejstva derivata fluoropirimidina.

Lijek Capecitabine PharmaSwiss je kontraindikovan tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se kapecitabin izlučuje u majčino mlijeko. Nijesu sprovedena ispitivanja kako bi se procijenio uticaj kapecitabina na stvaranje mlijeka ili njegovo prisustvo u majčinom mlijeku. Kod ženki miševa su u mlijeku nađene znatne količine kapecitabina i njegovih metabolita. Budući da mogućnost štetnog uticaja na odojče nije poznata, dojenje treba prekinuti tokom trajanja terapije kapecitabinom kao i 2 nedjelje nakon posljednje doze.

**4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama**

Lijek Capecitabine PharmaSwiss ima mali do umjereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Primjena ovog lijeka može da izazove vrtoglavicu, zamor i mučninu.

**4.8. Neželjena dejstva**

Sažetak bezbjednosnog profila

Ukupan bezbjednosni profil kapecitabina zasnovan je na podacima od preko 3000 pacijenata liječenih ovim lijekom kao monoterapijom, ili u kombinaciji sa različitim hemoterapijskim režimima u različitim indikacijama. Bezbjednosni profili monoterapije kapecitabinom za populacije pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, metastatskim kolorektalnim karcinomom i adjuvantnim karcinomom kolona su uporedivi. Vidjeti dio 5.1 za detalje velikih studija, uključujući dizajn studija i glavne rezultate efikasnosti.

Najčešće prijavljene i/ili klinički značajne neželjene reakcije povezane sa terapijom bili su gastrointestinalni poremećaji (naročito dijareja, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, stomatitis), sindrom šaka-stopalo (palmarno-plantarna eritrodizestezija), zamor, astenija, anoreksija, kardiotoksičnost, pojačana disfunkcija bubrega kod pacijenata sa već postojećom kompromitovanom bubrežnom funkcijom, i tromboza/embolija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije za koje su istraživači smatrali da su moguće, vjerovatno ili slabo povezane sa primjenom kapecitabina prikazane su u Tabeli 4. u slučaju kada je ovaj lijek davan kao monoterapija i u Tabeli 5. kada je kapecitabin primjenjivan u kombinaciji sa različitim hemoterapijskim režimima u različitim indikacijama. Neželjene reakcije su podijeljene po učestalosti na sljedeći način: veoma česte (≥1/10), česte (≥1/100 do <1/10), povremene (≥1/1000, <1/100), rijetke (≥ 1/10,000 do < 1/1,000), veoma rijetke (< 1/10,000). U okviru svake podjele po učestalosti, neželjene reakcije su prikazane od najozbiljnijih do manje ozbiljnih.

**Monoterapija:**

U Tabeli 4. su prikazane neželjene reakcije povezane sa monoterapijom kapecitabinom na osnovu zbirne analize bezbjednosnih podataka iz tri velike studije koje su obuhvatile preko 1900 pacijenata (studije M66001, SO14695, i SO14796). Neželjene reakcije svrstane su u odgovarajuću grupu učestalosti na osnovu ukupne incidence iz zbirne analize.

Tabela 4. Rezime neželjenih reakcija zabilježenih kod pacijenata liječenih monoterapijom kapecitabinom

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Sistem organa** | **Veoma često** *Svi gradusi* | **Često***Svi gradusi* | **Povremeno***Ozbiljne i/ili životno-ugrožavajuće (gradus 3-4) ili koje se smatraju medicinski značajnim* | **Rijetko/Veoma rijetko** (postmarketinško iskustvo) |
| *Infekcije i infestacije* | - | virusne herpes infekcije, nazofaringitis, infekcije donjeg respiratornog trakta | 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*)/produženjeprotrombinskogvremena | - |
| *Poremećaji**imunskog**sistema*  | - | - | preosjetljivost | angioedem(rijetko) |
| *Poremećaji metabolizma i ishrane*  | anoreksija | dehidratacija,smanjenje tjelesne mase | dijabetes, hipokalijemija,poremećaj apetita,neuhranjenost,hipertrigliceridemija | - |
| *Psihijatrijski poremećaji* | - | nesanica, depresija | stanje konfuzije,napadi 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 oka* | - | pojačano suzenje,konjunktivitis,iritacija oka | smanjena oštrina vida,diplopija | stenoza suznog kanala (rijetko), poremećaji rožnjače (rijetko), keratitis (rijetko), tačkasti keratitis (rijetko) |
| *Poremećaji uha i labirinta* | - | - | vertigo,bol u ušima | - |
| *Kardiološki poremećaji* | - | - | nestabilna angina,angina pektoris,ishemija miokarda/infarkt,atrijalna fibrilacija,aritmija, tahikardija,sinusna tahikardija,palpitacije | ventrikularna fibrilacija (rijetko), produženje QT intervala (rijetko), *Torsade de pointes* (rijetko), bradikardija (rijetko), vazospazam (rijetko) |
| *Vaskularni poremećaji* | - | tromboflebitis | duboka venska tromboza,hipertenzija, petehije,hipotenzija, naleti vrućine, hladnoća perifernih djelova tijela | - |
| *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji* | - | dispneja, epistaksakašalj, rinoreja | plućna embolija,pneumotoraks,hemoptiza, astma,dispneja pri naporu | - |
| *Gastrointestinalni poremećaji* | dijareja, povraćanje,mučnina, stomatitis,bol u abdomenu | gastrointestinalnahemoragija, opstipacija,bol u gornjem dijeluabdomena, dispepsija,flatulencija, suvoća usta | opstrukcija crijeva,ascites, enteritis,gastritis, disfagija, bol u donjem dijeluabdomena, ezofagitis,nelagodnost u abdomenu,gastroezofagealnirefluks, kolitis,krv u stolici |  |
| *Hepatobilijarni poremećaji* | - | hiperbilirubinemija,vrijednosti funkcionalnih testova jetre različite od normalnih | žutica | insuficijencija jetre (rijetko); holestatski hepatitis (rijetko) |
| *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije\*\* | osip, alopecija, eritem,suva koža, pruritus,hiperpigmentacija kože,makularni osip, deskvamacija kože,dermatitis, poremećaj pigmentacije, poremećaj noktiju | plikovi, ulceracije kože, osip,urtikarija, reakcija osjetljivosti na svjetlost,eritem dlana, otok lica,purpura, sindrom nakon obustave zračenja | kožni lupus erythematosus (rijetko), ozbiljne neželjene reakcije na koži kao što su *Stevens-Johnson Syndrome* i toksična epidermalna nekroliza (veoma rijetko) (vidjeti poglavlje 4.4.) |
| *Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva*  | - | bol u ekstremitetima,bol u leđima, artralgija | otečeni zglobovi,bol u kostima, bol lica,koštano-mišićna ukočenost, mišićna slabost | - |
| *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema* | - | - | hidronefroza, urinarnainkontinencija,hematurija, nokturija, porast kreatinina u krvi | - |
| *Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki* | - | - | vaginalna hemoragija | - |
| *Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene* | zamor, astenija | pireksija, periferni edem, malaksalost, bol u grudima | edem, jeza, simptomi slični gripu, rigor, povišena tjelesna temperatura | - |

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

**Kombinovana terapija:**

U Tabeli 5. prikazane su neželjene reakcije povezane sa primjenom kapecitabina u kombinaciji sa različitim hemoterapijskim režimima u različitim indikacijama, na osnovu bezbjednosnih podataka dobijenih od preko 3000 pacijenata. Neželjene reakcije su svrstane u odgovarajuće grupe po učestalosti ispoljavanja (veoma česte ili česte) na osnovu najviše incidence zabilježene u bilo kojoj od velikih kliničkih studija i dodate su jedino ukoliko se javljaju pored onihkoje se viđaju sa kapecitabinom kao monoterapijom, ili se viđaju sa većom učestalošćunego kada se kapecitabin koristi kao monoterapija (vidjeti Tabelu 4.). Povremene neželjene reakcije prijavljene pri primjeni kapecitabina u kombinovanoj terapiji su u saglasnosti sa neželjenim reakcijama prijavljenim kod monoterapije kapecitabinom, ili prijavljenim kod monoterapije drugim lijekom koji je u kombinaciji (u literaturi i/ili odgovarajućem Sažetku karakteristika lijeka).

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

Tabela 5. Rezime neželjenih reakcija prijavljenih kod pacijenata lječenih kapecitabinom u kombinovanoj terapiji koje se javljaju pored onihkoje se viđaju sa kapecitabinom kao monoterapijom, ili se viđaju sa većom učestalošćunego kada se kapecitabin koristi kao monoterapija

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Sistem organa** | **Veoma često** *Svi gradusi* | **Često***Svi gradusi*  | **Rijetko/Veoma rijetko** (postmarketinško iskustvo) |
| *Infekcije i infestacije* | - | herpes zoster, infekcije urinarnog trakta, oralna kandidijaza,infekcije gornjeg respiratornog trakta, rinitis, grip, +infekcija, oralni herpes | - |
| *Poremećaji krvi i limfnog sistema* | +neutropenija, +leukopenija,+anemija, +neutropenijska groznica, trombocitopenija | depresija koštane srži, +febrilna neutropenija | - |
| *Poremećaji imunskog sistema*  | - | preosjetljivost |  |
| *Poremećaji metabolizma i ishrane* | smanjenje apetita | hipokalijemija, hiponatrijemija,hipomagnezijemija, hipokalcijemija,hiperglikemija | - |
| *Psihijatrijski poremećaji* | - | poremećaj spavanja, anksioznost | - |
| *Poremećaji nervnog sistema* | parestezija, dizestezija, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija,disgeuzija, glavobolja | neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosjetljivosti, hipoestezija | - |
| *Poremećaji oka* | pojačano suzenje | poremećaji vida, suvoća oka, bol u oku, oštećenje vida, zamagljen vid | - |
| *Poremećaji uha i labirinta* | - | tinitus, hipoakuzija |  |
| *Kardiološki poremećaji* | - | atrijalna fibrilacija, srčana ishemija/infarkt | - |
| *Vaskularni poremećaji* | edem donjih ekstremiteta,hipertenzija, +embolija i tromboza | crvenilo, hipotenzija, hipertenzivna kriza, naleti vrućine, flebitis | - |
| *Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji* | bolovi u grlu, dizestezija ždrijela | štucanje, faringolaringealni bol, disfonija | - |
| *Gastrointestinalni poremećaji* | opstipacija, dispepsija | hemoragija u gornjem dijelugastrointestinalnog trakta,ulceracija usta, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, bol u ustima, disfagija, rektalna hemoragija, bol u donjem dijelu abdomena, oralna dizestezija, oralna parestezija, oralna hipoestezija,osjećaj nelagodnosti u abdomenu | - |
| *Hepatobilijarni poremećaji* | - | poremećaj funkcije jetre | - |
| *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* | alopecija, poremećaj noktiju | hiperhidroza, eritematozni osip, urtikarija, noćno znojenje | - |
| *Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva* | mialgija, artralgija, bol u ekstremitetima | bol u vilici, grčevi u mišićima, trizmus, slabost mišića | - |
| *Poremećaji bubrega i urinarnog sistema* | - | hematurija, proteinurija, smanjenje renalnog klirensa kreatinina, disurija | akutna bubrežna insuficijencija kao posljedica dehidratacije (rijetko) |
| *Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene* | pireksija, slabost, +letargija,osjetljivost na promjene temperature u spoljašnjoj sredini | upala sluznice, bol u ekstremitetima,bol, jeza, bol u grudima, simptomi slični gripu,+groznica, reakcija na mjestu primjene infuzije, reakcija na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene injekcije | - |
| *Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije* | - | kontuzija | - |

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

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 svake 3 nedjelje, učestalost od 53% do 60% sindroma šaka-stopalo svih stepena prijavljena je u kliničkim studijama 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 svake 3 nedjelje, učestalost od 22% do 30% sindroma šaka-stopalo svih gradusa prijavljena je pri primjeni kapecitabina u kombinovanoj terapiji.

Meta-analiza podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata liječenih kapecitabin monoterapijom ili kapecitabinom u kombinaciji sa različitim hemoterapijskim režimima u različitim indikacijama (karcinom kolona, kolorektuma, želuca i dojke) pokazala je da se sindrom šaka-stopalo (svih stepena) javio kod 2066 (43%) pacijenata nakon srednjeg vremena od 239 dana [95% CI 201, 288] nakon početka terapije kapecitabinom. U svim analiziranim studijama, sljedeći parametri bili su statistički značajno povezani sa povećanim rizikom od nastanka sindroma šaka-stopalo: povećanje početne doza 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 (za po 10 godina), ženski pol, dobar ECOG status na početku studije (0 prema ≥1).

*Dijareja (vidjeti dio 4.4):*

Primjena kapecitabina može da izazove pojavu dijareje, koja je zabilježena kod najviše 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 (za po 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 (vidjeti dio 4.4):*

Osim neželjenih reakcija opisanih u tabelama 4. i 5., sljedeće neželjene reakcije sa incidencom manjom od 0.1% se povezuju sa kapecitabin monoterapijom, 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 metastatskog kolorektalnog i metastatskog karcinoma 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 se takođe povezuje sa monoterapijom kapecitabinom sa incidencom manjom od 0.1%.

*Izlaganje zdrobljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina:*

Prilikom izlaganja zdrobljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina prijavljene su sljedeće neželjene reakcije: iritacija oka, oticanje oka, osip na koži, glavobolja, parestezija, proliv, mučnina, iritacija želuca i povraćanje.

Posebne grupe pacijenata

*Stariji pacijenti (vidjeti dio 4.2):*

Analiza bezbjednosnih podataka kod pacijenata starosti ≥60 godina liječenih kapecitabin monoterapijom i analiza podataka kod pacijenata lječenih kombinovanom terapijom kapecitabina i docetaksela pokazala je povećanje incidence neželjenih reakcija na terapiju stepena 3 i 4, i ozbiljnih neželjenih reakcija na terapiju u poređenju sa pacijentima <60 godina. Pacijenti ≥60 godina lječeni kombinovanom terapijom kapecitabina i docetaksela imali su takođe i više ranijih prekida terapije zbog neželjenih reakcija u poređenju sa pacijentima starosti <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 (za po 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, i sa smanjenim rizikom od nastanka neutropenije.

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

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

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole za lijek 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 Crne Gore (CInMED):

Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore

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.calims.me)

nezeljenadejstva@cinmed.me

putem IS zdravstvene zaštite

QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:



**4.9. Predoziranje**

Manifestacije akutnog predoziranja uključuju: mučninu, povraćanje, dijareju, mukozitis, gastrointestinalnu iritaciju i krvarenje, i depresiju kostne srži. Liječenje predoziranja treba da obuhvati uobičajene terapijske i potporne medicinske intervencije, sa ciljem da se koriguju kliničke manifestacije i spriječe njihove eventualne komplikacije.

**5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

**5.1. Farmakodinamski podaci**

Farmakoterapijska grupa: Citostatici (Antimetaboliti), analozi pirimidina

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 do 5-FU, timidin fosforilaza (ThyPase), nalazi se u tumorskim tkivima, ali i u normalnim tkivima, iako u nižim nivoima. U ksenograft modelu humanog karcinoma, kapecitabin je pokazao sinergističko dejstvo u kombinaciji sa docetakselom, što može biti posljedica ushodne regulacije timidin fosforilaze docetakselom.

Postoje dokazi da metabolizam 5-FU u anaboličkom putu blokira metilacionu reakciju dezoksiuridilične kiseline u timidiličnu kiselinu, na taj način utičući na sintezu dezoksiribonukleinske kiseline (DNK). Inkorporacija 5-FU dovodi i do inhibicije RNK i sinteze proteina. Budući da su DNK i RNK veoma važne 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 brže proliferišu i koje brže metabolizuju 5-FU.

**Karcinom kolona i kolorektalni karcinom**

*Adjuvantna monoterapija kapecitabinom kod karcinoma kolona*

Podaci iz jedne multicentrične randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III kod pacijenata sa stadijumom III (Djuksov stadijum C) karcinoma kolona podržavaju primjenu kapecitabina kao adjuvantne terapije za liječenje pacijenata sa karcinomom kolona (studija XACT; M66001). U ovom ispitivanju, 1987 pacijenata je randomizovano u grupe, jednu koja je primala kapecitabin (1250 mg/m2 dva puta dnevno u trajanju od 2 nedjelje, poslije čega slijedi nedjelju dana pauze, što se u vidu tronedjeljnog ciklusa ponavlja tokom 24 nedjelje), ili drugu, koja je primala 5-FU i leukovorin (režim klinike Mejo: 20 mg/m2 leukovorina IV praćeno sa 425 mg/m2 IV bolusa 5-FU, od prvog do petog dana, svakih 28 dana u trajanju od 24 nedjelje). Primjena kapecitabina je bila bar ekvivalentna učinku IV 5-FU/LV u trajanju preživljavanja bez bolesti u populacijama u ovom protokolu (koeficijent rizika 0,92; 95% CI 0,80-1,06). Kod ukupne randomizovane populacije, testiranje za razliku između kapecitabina i 5-FU/LV kada se radi o preživljavanju bez bolesti i ukupnom preživljavanju pokazalo je koeficijent 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). Prosječno trajanje praćenja u trenutku analize iznosilo je 6,9 godina. U prethodno planiranoj multivarijantnoj Koks analizi, pokazana je superiornost kapecitabina u poređenju sa bolusom 5-FU/LV. Za uključivanje u ovaj model, sljedeći faktori su bili prethodno određeni za statističku analizu: godine starosti, vrijeme od operacije do randomizacije, pol, nivoi CEA na početku terapije (bazalni nivo), status limfnih čvorova na početku terapije, i zemlja porijekla. Kod ukupne randomizovane populacije pokazano je da je kapecitabin superiorniji od 5-FU/LV kada se radi o preživljavanju bez bolesti (koeficijent rizika 0,849; 95% CI 0,739 – 0,976; p=0,0212), kao i za ukupno preživljavanje (koeficijent 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 III kod pacijenata sa stadijumom III (Djuksov stadijum C) karcinoma kolona podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom liječenju pacijenata sa karcinomom kolona (studija NO16968). U ovom ispitivanju, 944 pacijenta je randomizovano u grupu koja je primala kapecitabin u tronedjeljnim ciklusima tokom 24 nedjelje (1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom 2 nedjelje, nakon čega slijedi jednonedjeljna pauza) u kombinaciji sa oksaliplatinom (130 mg/m2 putem intravenske infuzije u trajanju od 2 sata, prvog dana, na svake 3 nedjelje); 942 pacijenta su randomizovana u grupu koja je dobijala bolus 5-FU i leukovorin. U primarnoj analizi preživljavanja bez bolesti, kod populacije pacijenata predviđenih za liječenje (ITT populacije), pokazano je da je kombinacija kapecitabin + oksaliplatin superiornija od 5-FU/LV (koeficijent rizika 0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Trogodišnja stopa preživljavanja bez bolesti je iznosila 71% u grupi koja je dobijala kombinaciju kapecitabin + oksaliplatin, u odnosu na 67% u grupi koja je dobijala 5-FU/LV. Analiza sekundarnog parametra preživljavanja bez relapsa RFS (*relapse free survival*) podržava ove rezultate sa koeficijentom rizika od 0,78 (95 % CI=[0,67; 0,92];p=0,0024) za kombinaciju kapecitabin + oksaliplatin u odnosu na 5-FU/LV. Kombinacija kapecitabin + oksaliplatin se pokazala superiornijom u pogledu ukupnog preživljavanja sa koeficijentom rizika od 0,87 (95% CI=[0,72;1,05]; p=0,1486), što predstavlja 13% smanjenja rizika od smrti. Petogodišnja stopa ukupnog preživljavanja je iznosila 78% za kombinaciju kapecitabin + oksaliplatin u odnosu na 74% za 5-FU/LV. Podaci o efikasnosti se zasnivaju na prosječnom vremenu posmatranja od 59 mjeseci po pitanju ukupnog preživljavanja i 57 mjeseci preživljavanja bez bolesti. Stopa prekida terapije usljed neželjenih reakcija je bila veća u grupi koja je dobijala kombinaciju kapecitabin + oksaliplatin (21%), u odnosu na grupu koja je dobijala 5-FU/LV monoterapiju (9%) kod ITT populacije.

*Monoterapija kapecitabinom u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma*

Podaci iz dvije identično dizajnirane, multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III (SO14695; SO14796) podržavaju primjenu kapecitabina kao terapije prvog reda metastatskog kolorektalnog karcinoma. U ovim ispitivanjima, 603 pacijenta su randomizovana u grupu da primaju terapiju kapecitabinom (1250 mg/m2 dva puta dnevno tokom 2 nedjelje, poslije čega slijedi jednonedjeljna pauza, u ciklusima od tri nedjelje), a 604 pacijenta u grupu koja je dobijala 5-FU i leukovorin (režim klinike Mejo: 20 mg/m2 leukovorina IV praćeno sa 425 mg/m2 IV bolusa 5-FU, od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupne objektivne stope odgovora u cjelokupnoj randomizovanoj populaciji (procjena istraživača) iznosile su 25,7% (kapecitabin) prema 16,7% (režim klinike Mejo); p<0,0002. Srednje vrijeme do progresije iznosilo je 140 dana (kapecitabin) prema 144 dana (režim klinike Mejo). Srednje preživljavanje iznosilo je 392 dana (kapecitabin) prema 391 dan (režim klinike Mejo). U ovom trenutku nema uporednih podataka o monoterapiji kapecitabinom kod kolorektalnog karcinoma u poređenju sa kombinovanim režimom kao terapijom prvog reda.

*Kombinovana terapija u prvoj liniji terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma*

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III (NO16966) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom ili u kombinaciji sa oksaliplatinom i bevacizumabom kao terapije prvog reda metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ova studija je imala dva dijela: prvi dio sa dvije grupe, u kome je 634 pacijenata randomizovano u dvije različite terapijske grupe, uključujući kombinaciju kapecitabin + oksaliplatin (XELOX) ili FOLFOX-4, i potom faktorski dio 2x2 u kome je 1401 pacijenata randomizovano u četiri različite terapijske grupe, uključujući kombinaciju XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, kombinaciju XELOX + bevacizumab, i FOLFOX-4 + bevacizumab. Terapijski režimi su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6. Terapijski režimi u studiji NO16966 (mCRC)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Terapija | Početna doza | Režim |
| FOLFOX-4iliFOLFOX-4+bevacizumab | oksaliplatinleukovorin5-fluorouracil | 85 mg/m2 IV 2 h200 mg/m2 IV 2 h400 mg/m2 IV bolus, nakon čega slijedi 600 mg/m2 IV 22 h | oksaliplatin prvog dana, svake 2 nedjeljeleukovorin prvog i drugog dana, svake 2 nedjelje5-fluorouracil IV bolus/infuzija, oba i prvog i drugog dana, svake dvije nedjelje |
| placebo ilibevacizumab | 5 mg/kg IV 30-90min | prvog dana, pred FOLFOX-4, nasvake 2 nedjelje |
| XELOXiliXELOX +bevacizumab | oksaliplatinkapecitabin | 130 mg/m2 IV 2 h1000 mg/m2 oralno,dva puta dnevno | oksaliplatin prvog dana na svake 3 nedjeljekapecitabin oralno, dva puta dnevno tokom 2 nedjelje, poslije čega slijedi 1 nedjelja bez terapije |
| placebo ilibevacizumab | 7,5 mg/kg IV 30-90min | prvog dana, prije primjene XELOX, na svake 3 nedjelje |
| 5-fluorouracil: IV bolus injekcija odmah nakon leukovorina |

Neinferiornost u grupama koje su primale XELOX u poređenju sa onima koji su primali FOLFOX-4 u ukupnom poređenju pokazana je u smislu preživljavanja bez progresije kod pacijenata koji su ispunjavali kriterijume i u ITT populaciji (vidjeti Tabelu 7.). Rezultati pokazuju ekvivalenciju terapija XELOX i FOLFOX-4 u smislu ukupnog preživljavanja (vidjeti Tabelu 7.). Poređenje XELOX + bevacizumab sa jedne strane i FOLFOX-4 + bevacizumab sa druge strane bila je prethodno definisana eksploratorna analiza. U poređenju ovih terapijskih podgrupa, XELOX + bevacizumab je bila slična kombinaciji FOLFOX-4 + bevacizumab u smislu preživljavanja bez progresije bolesti (koeficijent rizika 1,01; 97,5% CI 0,84-1,22). Srednje trajanje praćenja u trenutku primarne analize u ITT populaciji iznosilo je 1,5 godina; podaci iz analiza poslije još jedne godine praćenja takođe su uključeni u Tabelu 7. Međutim analiza preživljavanja bez progresije (PFS) tokom terapije nije potvrdila rezultate opšte analize preživljavanja bez progresije i ukupnog preživljavanja: koeficijent rizika za XELOX u poređenju sa terapijom FOLFOX-4 iznosio je 1,24, gdje je 97,5% CI: 1,07- 1,44. Iako analiza osjetljivosti pokazuje da razlika u režimima doziranja i vremenu procjene tumora imaju uticaja na analizu PFS tokom terapije, nije nađeno puno objašnjenje ovog rezultata.

Tabela 7. Ključni rezultati procjene efikasnosti u analizi neinferiornosti u studiji 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** | **Srednje vrijeme do događaja (u danima)** | **Koeficijent rizika**(97,5% CI) |
| **Parametar: Preživljavanje bez progresije** |
| EPP | 241 | 259 | 1,05 (0,94; 1,18) |
| ITT | 244 | 259 | 1,04 (0,93; 1,16) |
| **Parametar: Ukupno preživljavanje** |
| EPP | 577 | 549 | 0,97 (0,84; 1,14) |
| ITT | 581 | 553 | 0,96 (0,83; 1,12) |
| **DODATNA GODINA PRAĆENJA** |
| **Populacija** | **Srednje vrijeme do događaja (u danima)** | **Koeficijent rizika****(97,5% CI)** |
| **Parametar: Preživljavanje bez progresije** |
| EPP | 242 | 259 | 1,02 (0,92; 1,14) |
| ITT | 244 | 259 | 1,01 (0,91; 1,12) |
| **Parametar: Ukupno preživljavanje** |
| EPP | 600 | 594 | 1,00 (0,88; 1,13) |
| ITT | 602 | 596 | 0,99 (0,88; 1,12) |

\*EPP= populacija pacijenata koji ispunjavaju kriterijume ; \*\*ITT = populacija pacijenata koji su predviđeni za liječenje

U randomizovanoj, kontrolisanoj studiji faze III (CAIRO) proučavan je efekat upotrebe kapecitabina u početnoj dozi od 1000 mg/m2 tokom 2 nedjelje na svake 3 nedjelje u kombinaciji sa irinotekanom u prvoj liniji liječenja 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 na dan tokom 14 dana), druge linije terapije irinotekanom (350 mg/m2 prvog dana), i treće linije kombinacije kapecitabina (1000 mg/m2 dva puta na dan tokom 14 dana) sa oksaliplatinom (130 mg/m2 prvog dana). Kombinovana terapija se sastojala od prve linije terapije kapecitabinom (1000 mg/m2 dva puta na dan tokom 14 dana) u kombinaciji sa irinotekanom (250 mg/m2 prvog dana) (XELIRI) i druge linije terapije kapecitabinom (1000 mg/m2 dva puta na dan tokom 14 dana) plus oksaliplatin (130 mg/m2 prvog dana). Svi terapijski ciklusi su davani u intervalima od 3 nedjelje. U prvoj liniji terapije medijana preživljavanja bez progresije u populaciji predviđenoj za liječenje iznosilo je 5,8 mjeseci (95% CI, 5,1 -6,2 mjeseci) za kapecitabin monoterapiju i 7,8 mjeseci (95% CI, 7,0-8,3 mjeseci; p=0,0002) za XELIRI. Međutim, to je bilo povezano sa povećanom incidencom nastanka gastrointestinalne toksičnosti i neutropenije tokom prve linije terapije sa XELIRI (26% i 11% za XELIRI i prvu liniju terapije kapecitabinom, redom).

XELIRI je upoređivan sa terapijom 5-FU + irinotekan (FOLFIRI) u tri randomizovane studije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. XELIRI režim doziranja je uključivao kapecitabin 1000 mg/m2 dva puta dnevno od 1. do 14. dana tronedjeljnog ciklusa u kombinaciji sa irinotekanom 250 mg/m2 prvog dana. U najvećoj studiji (BICC-C), pacijenti su randomizovani da primaju ili otvorenu terapiju FOLFIRI (n=144), bolus 5-FU (mIFL) (n=145) ili XELIRI (n=141) i dodatno su randomizovani da primaju ili dvostruko slijepu terapiju celekoksibom ili placebo. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 7,6 mjeseci za FOLFIRI, 5,9 mjeseci za mIFL (p=0,004) (za poređenje sa FOLFIRI), i 5,8 mjeseci za XELIRI (p=0,015). Medijana ukupnog preživljavanja iznosila 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 tretiranih sa XELIRI javila se previsoka gastrointestinalna toksičnost u poređenju sa pacijentima tretiranim sa FOLFIRI (dijareja 48% i 14% za XELIRI i FOLFIRI, redom).

U EORTC studiji, pacijenti su bili randomizovani da primaju ili otvorenu terapiju FOLFIRI (n=41) ili XELIRI (n=44) i dodatno randomizovani ili na duplo slijepu terapiju celekoksibom ili na placebo. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti i medijana ukupnog preživljavanja je bila kraća za XELIRI u poređenju sa FOLFIRI (preživljavanje bez progresije 5,9 mjeseci u poređenju sa 9,6 mjeseci, i ukupno preživljavanje 14,8 mjeseci u poređenju sa 19,9 mjeseci), i pritom je prijavljen prekomjeran stepen pojave dijareje kod pacijenata koji su primali XELIRI terapiju (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

U studiji koju su objavili Skof i saradnici, pacijenti su randomizovani da primaju ili FOLFIRI ili XELIRI. Stopa ukupnog odgovora iznosila je 49% u grani koja je primala XELIRI, i 48% u grani koja je primala FOLFIRI (p=0,76). Na kraju terapije, 37% pacijenata iz grane koja je primala XELIRI i 26% pacijenata iz grane koja je primala FOLFIRI je bilo bez prisustva bolesti (p=0,56). Toksičnost između terapija je bila slična, sa izuzetkom neutropenije koja je češće prijavljivana kod pacijenata koji su primali FOLFIRI.

Montanjani i saradnici su iskoristili rezultate tri gore pomenute studije kako bi sproveli sveukupnu analizu randomizovanih studija koje porede FOLFIRI i XELIRI terapijske režime u liječenju metastatskog kolorektalnog karcinoma. Značajno smanjenje rizika od progresije povezano je sa primjenom FOLFIRI (HR, 0,76; 95% CI, 0,62-0,95; P<0,01), djelimično usljed slabe tolerancije na korišćeni XELIRI režim.

Podaci iz randomizovane kliničke studije (Suglakos i saradnici, 2012.) koja poredi FOLFIRI + bevacizumab sa XELIRI + bevacizumab nijesu pokazali značajne razlike u preživljavanju bez progresije bolesti ili ukupnom preživljavanju između ovih terapija. Pacijenti su randomizovani da primaju ili FOLFIRI plus bevacizumab (grana-A, n=167) ili XELIRI plus bevacizumab (grana-B, n=166). U grani B, XELIRI režim koristi kapecitabin 1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom 14 dana + irinotekan 250 mg/m2 prvog dana. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 10,0 i 8,9 mjeseci; p=0,64, ukupno preživljavanje 25,7 i 27,5 mjeseci; p=0,55 i stopa odgovora 45,5 i 39,8%; p=0,32 za FOLFIRI-bevacizumab i XELIRI-bevacizumab, redom. Pacijenti na terapiji XELIRI + bevacizumab prijavili su značajno veću incidencu pojave dijareje, febrilne neutropenije i šaka-stopalo kožnih reakcija, nego pacijenti na terapiji FOLFIRI + bevacizumab, sa značajno povećanim odlaganjima terapije, smanjenjima doze i prekidima terapije.

Podaci iz multicentrične, randomizovane, kontrolisane studije 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. 120 pacijenata je randomizovano da prima izmijenjeni XELIRI režim sa kapecitabinom (800 mg/m2 dva puta na dan tokom dvije nedjelje, poslije čega slijedi period odmora od 7 dana ), irinotekanom (200 mg/m2 u vidu 30-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje), i bevacizumabom (7,5 mg/kg u vidu 30- do 90-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedjelje); 127 pacijenata randomizovano je 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). Po završetku praćenja studijske populacije u srednjem trajanju od 26,2 mjeseca, odgovori na terapiju su bili kao što je prikazano u tabeli ispod:

Tabela 8. Ključni rezultati AIO KRK studije

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | XELOX + bevacizumab(ITT: N=127) | Izmijenjeni XELIRI+bevacizumab(ITT: N= 120) | Koeficijent -rizika95% CIP vrijednost |
| Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 mjeseci |
| ITT95% CI | 76%69 - 84% | 84% 77 - 90% | - |
| Medijana preživljavanja bez progresije bolesti |
| ITT95% CI | 10,4 mjeseci9,0 - 12,0 | 12,1 mjeseci10,8 - 13,2 | 0,930,82 - 1,07P=0,30 |
| Medijana ukupnog preživljavanja |
| ITT95% CI | 24,4 mjeseci19,3 - 30,7 | 25,5 mjeseci21,0 - 31,0 | 0,900,68 - 1,19P=0,45 |

*Kombinovana terapija u drugoj liniji metastatskog kolorektalnog karcinoma*

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane kontrolisane studije faze III (NO16967) podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom u drugoj liniji 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 terapiju prvog reda randomizovani su da primaju XELOX ili FOLFOX-4. U Tabeli 6. prikazani su terapijski režimi XELOX i FOLFOX-4 (bez dodavanja placeba ili bevacizumaba). Pokazano je da XELOX nije inferiornija u odnosu na FOLFOX-4 u smislu preživljavanja bez progresije u populaciji po protokolu i u ITT populaciji (vidjeti Tabelu 9.). Rezultati pokazuju da je XELOX ekvivalentan terapiji FOLFOX-4 u smislu ukupnog preživljavanja (vidjeti Tabelu 9). Srednje praćenje u trenutku primarne analize u ITT populaciji iznosilo 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 studiji NO 16967

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

\*PPP=populacija po protokolu; \*\*ITT= pacijenti predviđeni za liječenje

**Uznapredovali karcinom želuca**

Podaci iz jednog multicentričnog, randomizovanog, kontrolisanog kliničkog ispitivanja treće faze kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom želuca podržavaju primjenu kapecitabina kao terapije prve linije uznapredovalog karcinoma želuca (ML17032). U ovom ispitivanju, 160 pacijenata je randomizovano da prima terapiju kapecitabin (1000 mg/m2 dva puta dnevno tokom 2 nedjelje, poslije čega slijedi sedmodnevna pauza) 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). Kombinacija kapecitabin + cisplatin nije bila inferiornija od kombinacije 5-FU + cisplatin u smislu preživljavanja bez progresije bolesti u analizi po protokolu (koeficijent rizika 0,81; 95% CI 0,63-1,04). Srednje preživljavanje bez progresije bolesti iznosilo je 5,6 mjeseci (kapecitabin + cisplatin) u poređenju sa 5,0 mjeseci (5-FU + 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). Srednje trajanje preživljavanja iznosilo je 10,5 mjeseci (kapecitabin + cisplatin) u poređenju sa 9,3 mjeseca (5-FU + 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 primjenu kapecitabina kao terapije prve linije uznapredovalog karcinoma želuca (REAL-2). U ovom ispitivanju, 1002 pacijenata 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 centralne linije),

- 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 centralne linije),

- 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).

Primarne analize efikasnosti u populaciji po protokolu pokazale su da u ukupnom preživljavanju nijesu inferiorniji režimi bazirani na kapecitabinu u poređenju sa 5-FU (koeficijent rizika 0,86; 95% CI 0,8 -0,99), kao ni režimi bazirani na oksaliplatinu u poređenju sa cisplatinom (koeficijent rizika 0,92; 95% CI 0,80 -1,1). Srednje ukupno preživljavanje iznosilo je 10,9 mjeseci u režimima baziranim na kapecitabinu, a 9,6 mjeseci u režimima baziranim na 5-FU. Srednje ukupno preživljavanje iznosilo je 10,0 mjeseci u režimima baziranim na cisplatinu, a 10,4 mjeseci u režimima baziranim na oksaliplatinu.

Kapecitabin je korišćen i u kombinaciji sa oksaliplatinom za liječenje uznapredovalog karcinoma želuca. Studije sa kapecitabin monoterapijom ukazuju na to da kapecitabin ima dejstvo kod uznapredovalog karcinoma želuca.

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

Jedna meta-analiza šest kliničkih ispitivanja (studije SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) podržava zamjenu 5-FU kapecitabinom u monoterapiji i kombinovanoj terapiji gastrointestinalnih karcinoma. Ova objedinjena analiza uključuje 3097 pacijenata koji su primali režime koji sadrže kapecitabin i 3074 pacijenata koji su primali režime koji sadrže 5-FU. Srednje ukupno vrijeme preživljavanja iznosilo je 703 dana (95% CI: 671; 745) kod pacijenata koji su primali režime koji sadrže kapecitabin , odnosno 683 dana (95% CI: 646; 715) kod pacijenata koji su primali režime koji sadrže 5-FU. Koeficijent rizika za ukupno preživljavanje iznosio je 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489), što govori da su režimi koji sadrže kapecitabin superiorni u odnosu na one 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 faze III podržavaju primjenu kapecitabina u kombinaciji sa docetakselom za liječenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspjeha citotoksične hemoterapije, uključujući antraciklin. U ovom ispitivanju, 255 pacijenata je randomizovano da prima kapecitabin (1250 mg/m2 dva puta dnevno u trajanju od dvije nedjelje, poslije čega slijedi jednonedjeljna pauza i docetaksel 75 mg/m2 kao jednočasovna intravenska infuzija svake tri nedjelje), a 256 pacijenata je randomizovano da prima samo docetaksel (100 mg/m2 kao jednočasovnu intravensku infuziju svake tri nedjelje). Preživljavanje je superiornije u grupi koja je primala kombinaciju kapecitabin + docetaksel (p=0,0126). Srednje preživljavanje iznosilo je 442 dana (kapecitabin + docetaksel) u odnosu na 352 dana (samo docetaksel). Ukupne objektivne stope preživljavanja u cjelokupnoj randomizovanoj populaciji (procjena istraživača) iznosile su 41,6% (kapecitabin + docetaksel) prema 29,7% (samo docetaksel ); p = 0,0058. Vrijeme do progresije bolesti je bilo superiornije u grupi koja je primala kombinaciju kapecitabin + docetaksel (p<0,0001). Srednje vrijeme do progresije iznosilo je 186 dana (kapecitabin + docetaksel) prema 128 dana (samo docetaksel).

*Monoterapija kapecitabinom poslije neuspjeha terapije taksanima, hemoterapije koja sadrži antraciklin, i kod pacijenata kod kojih antraciklinska terapija nije indikovana*

Podaci iz dvije multicentrične kliničke studije faze II podržavaju primjenu kapecitabin monoterapije za liječenje pacijenata nakon neuspjeha taksana i hemoterapije koja sadrži antraciklin 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 jednonedjeljna pauza). Ukupne objektivne stope preživljavanja (procjena istraživača) iznosile su 20% (prva studija) i 25% (druga studija). Srednje vrijeme do progresije bolesti iznosilo je 93, odnosno 98 dana. Srednje preživljavanje iznosilo je 384 i 373 dana.

**Sve indikacije**

Meta-analiza 14 kliničkih studija sa podacima preko 4700 pacijenata liječenih kapecitabinom u monoterapiji ili u kombinaciji sa različitim hemoterapijskim režimima u više indikacija (karcinom kolona, kolorektuma, želuca i dojke) pokazala je da pacijenti liječeni kapecitabinom koji razviju sindrom šaka-stopalo imaju duže ukupno preživljavanje u poređenju sa pacijentima koji nijesu razvili sindrom šaka-stopalo: srednje ukupno preživljavanje 1100 dana (95% CI 1007;1200) u odnosu na 691 dan (95% CI 638; 754) uz koeficijent rizika od 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Pedijatrijska populacija:

Evropska agencija za ljekove je odustala od obaveze da se sprovedu studije sa kapecitabinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa adenokarcinomom kolona i rektuma, adenokarcinomom želuca i karcinomom dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni kod pedijatrijske populacije).

**5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetika kapecitabina procjenjivana je u doznom rasponu od 502 – 3514 mg/m2 dnevno. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR) mjereni 1. i 14. dana bili su slični. PIK vrijednost 5-FU bila je 30-35% veća 14.-og 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 u velikoj mjeri 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 vrijednost 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 do maksimalne koncentracije u plazmi (Tmax u satima) iznosilo je 1,50; 2,00; 2,00; 2,00, odnosno 3,34 sati. Vrijednosti PIK0-͚ u µgh/ml iznosile su 7,75; 7,24; 24,6; 2,03, odnosno 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 metabolizuje hepatičnom karboksilesterazom u 5'-DFCR koji se onda konvertuje u 5'-DFUR citidin deaminazom, koja je uglavnom locirana 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 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 dobija se 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) je korak koji ograničava brzinu. Deficijencija DPD može da dovede do pojačane toksičnosti kapecitabina (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

*Eliminacija:*

Poluvrijeme eliminacije (t½ u satima) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL iznosi 0,85; 1,11; 0,66; 0,76, odnosno 3,23. Kapecitabin i njegovi metaboliti se pretežno izlučuju urinom: 95,5% unijete doze kapecitabina izluči se urinom. Izlučivanje putem fecesa je minimalno (2,6%). Glavni metabolit koji se izlučuje urinom je FBAL, koji čini 57% unijete doze. Oko 3% unijete doze se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku.

*Kombinovana terapija:*

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

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata:

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

*Pacijenti sa oštećenjem jetre zbog metastaza na jetri:* Na osnovu farmakokinetičkih studija kod pacijenata oboljelih od karcinoma sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre zbog metastaza na jetri, pokazalo se da se bioraspoloživost kapecitabina i izloženost 5-FU mogu povećati u poređenju sa pacijentima koji nemaju oštećenje jetre. Nema farmakokinetičkih podataka o pacijentima sa teškim oštećenjem jetre.

*Pacijenti sa oštećenjem bubrega:* Na osnovu farmakokinetičkih studija kod pacijenata oboljelih od karcinoma sa umjerenim do teškim oštećenjem bubrega, nema dokaza o uticaju klirensa kreatinina na farmakokinetiku intaktnog lijeka i 5-FU. Pokazano je da klirens kreatinina utiče na sistemsku izloženost 5'-DFUR (35% povećanje PIK vrijednosti kada se klirens kreatinina smanji za 50%) i FBAL (114% povećanje PIK vrijednosti kada se klirens kreatinina smanji za 50%). FBAL je metabolit bez antiproliferativnog dejstva.

*Pacijenti starijeg životnog doba:* Na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je uključila pacijente različite starosti (od 27 do 86 godina) i obuhvatila 234 pacijenta (46%) ≥65 godina, starosno doba nema uticaja na farmakokinetiku 5'-DFUR i 5-FU. PIK vrijednost FBAL povećava se sa starenjem (20% povećanje starosnog doba dovodi do 15% povećanja PIK vrijednosti FBAL). Ova promjena je vjerovatno uzrokovana promjenama bubrežne funkcije.

*Etnički faktori:* nakon oralne 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 vrijednost za kapecitabin od pacijenata bijele rase (n=22). Japanski pacijenti su imali oko 25% niži Cmax i 34% nižu PIK vrijednost za FBAL od pacijenata bijele rase. Klinički značaj ovih razlika nije poznat. U izloženosti drugim metabolitima (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU) nema značajnih razlika.

**5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti**

U ispitivanjima toksičnosti nakon ponovljenih doza, dnevna oralna primjena kapecitabina cinomolgus majmunima i miševima dovela je do toksičnog dejstva na gastrointestinalni, limfoidini i hematopoetski sistem, tipično za fluoropirimidine. Ove toksičnosti su bile reverzibilne. Toksičnost kože, koja se odlikuje degenerativnim/regresivnim promjenama, zabilježena je pri primjeni kapecitabina. Kapecitabin nije imao toksično dejstvo na jetru i CNS. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produženje intervala PR- i QT) bila je uočena kod cinomolgus majmuna nakon intravenske primjene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m2 dnevno).

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

Tokom standardnog ispitivanja dejstva na fertilnost, primijećena je smanjena fertilnost ženki miševa koje su primale kapecitabin. Međutim, ovo dejstvo je bilo reverzibilno nakon perioda bez primanja lijeka. Pored toga, tokom ispitivanja koje je trajalo 13 nedjelja, atrofične i degenerativne promjene pojavile su se na reproduktivnim organima mužjaka miševa. Međutim, ovi efekti su bili reverzibilni nakon 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 zabilježeni su pri korišćenju visokih doza, ali nije bilo dokaza o teratogenosti.

Kapecitabin nije imao mutageno dejstvo na bakterije *in vitro* (Ames test) ili ćelije sisara (test genske mutacije V79/HPRT kineskog hrčka). Međutim, slično drugim analozima nukleozida (t.j. 5-FU), kapecitabin je imao klastogeno dejstvo na humane limfocite (*in vitro*), a pozitivan trend je zabilježen i u mikronukleusnom testu kostne srži kod miševa (*in vivo*).

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

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

*U sastavu jezgra tablete:*

Laktoza bezvodna

Celuloza mikrokristalna

Kroskarmeloza natrijum

Hipromeloza

Magnezijum stearat

*U sastavu film omotača:*

Hipromeloza

Talk

Titan dioksid (E 171)

Gvožđe (III) oksid, crveni (E 172)

Gvožđe (III) oksid, žuti (E 172)

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

**6.3. Rok upotrebe**

3 godine

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

Čuvati na temperaturi do 30°C.

**6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Alu blister ili Alu/Alu blister koji sadrži 10 film tableta.

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

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

Neupotrijebljeni lijek ili ostatak lijeka se odlaže i uništava u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PharmaSwiss - Montenegro, PharmaSwiss d.o.o. Beograd, dio stranog društva u Podgorici

Rimski trg br. 16, Podgorica, Crna Gora

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

2030/25/663 - 2827

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

Datum prve dozvole: 15.01.2018. godine

Datum posljednje obnove dozvole: 10.02.2025. godine

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2025. godine