

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Xalvobin<sup>®</sup>, 500 mg, film tablete  
INN: kapecitabin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*Xalvobin 500 mg*: 1 film tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Duguljaste film tablete, oblika kapsule, ružičaste boje (svetla boja breskve), sa utisnutom oznakom 500 na jednoj strani, dimenzija 17,1mm x 8,1mm.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Xalvobin je indikovano za adjuvantnu terapiju pacijenata nakon operacije stadijuma III (Djuksov stadijum C) karcinoma debelog creva (videti odeljak 5.1).

Lek Xalvobin je indikovano za terapiju metastatskog kolorektalnog karcinoma (videti odeljak 5.1).

Lek Xalvobin je indikovano za prvu liniju terapije uznapredovalog karcinoma želuca u kombinaciji sa terapijskim režimima na bazi platine (videti odeljak 5.1).

Lek Xalvobin u kombinaciji sa docetakselom (videti odeljak 5.1) je indikovano za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspeha citotoksične hemioterapije. Prethodna terapija bi trebalo da je uključila antraciklin.

Lek Xalvobin je takođe indikovano kao monoterapija za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspeha hemioterapijskog protokola koji se sastoji od primene taksanima i antraciklina ili za koje dalja terapija antraciklinom nije indikovana.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Lek Xalvobin treba da propisuje lekar specijalista koji ima iskustva u primeni antineoplastičnih lekova. Preporučuje da se za svi pacijenti pažljivo prate tokom prvog ciklusa lečenja.

Terapiju treba prekinuti ako se primeti progresija bolesti ili nepodnošljiva toksičnost. Izračunavanja standardnih i smanjenih doza prema površini tela prikazana su u Tabeli 1 za početnu dozu leka Xalvobin od 1250 mg/m<sup>2</sup> i u Tabeli 2 za 1000 mg/m<sup>2</sup>.

#### Doziranje

Preporučeno doziranje (videti odeljak 5.1):

#### Monoterapija

*Karcinom kolona, kolorektalni karcinom, karcinom dojke*

Kada se daje kao monoterapija, preporučena početna doza leka Xalvobin kod adjuvantne terapije karcinoma kolona, za terapiju metastatskog kolorektalnog karcinoma ili lečenju lokalno uznapredovalog ili metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m<sup>2</sup> i uzima se dva puta na dan (ujutru i uveče; što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m<sup>2</sup>) tokom 14 dana posle čega sledi sedam dana pauze. Adjuvantna terapija kod pacijenata sa karcinomom kolona trećeg stadijuma preporučuje se u ukupnom trajanju od 6 meseci.

### Kombinovana terapija

#### *Karcinom kolona, kolorektalni karcinom, karcinom želuca*

U kombinovanoj terapiji, preporučena početna doza kapecitabina treba da se smanji na 800-1000 mg/m<sup>2</sup> kada se primenjuje dva puta dnevno tokom 14 dana, nakon čega sledi pauza od 7 dana, ili na 625 mg/m<sup>2</sup> kada se primenjuje dva puta dnevno u kontinuitetu (videti odeljak 5.1). Kod kombinovane terapije sa irinotekanom, preporučena početna doza je 800 mg/m<sup>2</sup> kada se primenjuje dva puta dnevno tokom 14 dana posle čega sledi sedam dana pauze kombinovano sa irinotekanom u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup> prvog dana. Uključivanje bevacizumaba u kombinovani režim nema dejstva na početnu dozu kapecitabina.

Premedikaciju treba započeti pre davanja cisplatina pacijentima koji primaju kombinaciju kapecitabina i cisplatina, da bi se održala adekvatna hidratacija, i sprečilo povraćanje, u skladu sa Sažetkom karakteristika leka za cisplatin. Kod pacijenata koji primaju kombinaciju kapecitabina sa oksaliplatinom preporučuje se premedikacija antiemetičima u skladu sa Sažetkom karakteristika leka za oksaliplatin.

Adjuvantna terapija kod pacijenata sa karcinomom kolona trećeg stadijuma preporučuje se u ukupnom trajanju od 6 meseci.

#### Karcinom dojke

U kombinaciji sa docetakselom, preporučena doza kapecitabina za lečenje metastatskog karcinoma dojke iznosi 1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tokom 14 dana posle čega sledi sedam dana pauze, u kombinaciji sa 75 mg/m<sup>2</sup> docetaksela u vidu jednosatne infuzije na svake tri nedelje. Premedikacija oralnim kortikosteroidima kao što je deksametazon u skladu sa Sažetkom karakteristika leka za docetaksel treba da se započne pre davanja docetaksela pacijentima koji primaju terapijsku kombinaciju kapecitabina i docetaksela.

### Izračunavanje doze leka Xalvobin

Tabela 1: Izračunavanje standardne i smanjenje doze kapecitabina na osnovu površine tela, za početnu dozu kapecitabina od 1250 mg/m<sup>2</sup>

	Dozni nivo 1250 mg/m <sup>2</sup> (dva puta dnevno)				
	Puna doza, 1250 mg/m <sup>2</sup>	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po svakom uzimanju leka (uzima se ujutru i uveče)		Smanjena doza (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Smanjena doza (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Površina tela (m <sup>2</sup> )	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 smanjenje doze kapecitabina na osnovu površine tela, za početnu dozu kapecitabina od 1000 mg/m<sup>2</sup>

Površina tela (m <sup>2</sup> )	Dozni nivo 1000 mg/m <sup>2</sup> (dva puta dnevno)				
	Puna doza, 1000 mg/m <sup>2</sup>	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po svakom uzimanju leka (uzima se ujutru i uveče)		Smanjena doza (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Smanjena doza (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
	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

Podешavanje doze tokom terapije:

*Opšti principi*

Toksičnost zbog uzimanja kapecitabina može da se reguliše uzimanjem simptomatske terapije i/ili izmenom doze (prekid terapije ili smanjenje doze). Kada se doza jednom smanji, kasnije je ne treba povećavati. Kada se radi o toksičnostima za koje ordinirajući lekar smatra da je malo verovatno da mogu da postanu ozbiljne ili opasne po život, npr. alopecija, poremećaj čula ukusa, promene na noktima, terapija se može nastaviti sa istom dozom bez smanjivanja ili prekida. Pacijenti koji uzimaju kapecitabin treba da budu obavešteni o potrebi da se terapija odmah prekine ako se pojave znaci umerene ili ozbiljne toksičnosti. Doze kapecitabina preskočene zbog toksičnosti se ne zamenjuju i ne nadoknađuju. Dole su date preporučene izmene doze usled toksičnosti:

Tabela 3: Šema smanjenja doze kapecitabina (tronedeljni ciklus ili kontinuirana terapija)

Stepen toksičnosti *	Promene doze tokom terapijskog ciklusa	Podешavanje doze za naredni ciklus/dozu (% početne doze)
• <i>Gradus 1</i>	Održati dozni nivo	Održati dozni nivo
• <i>Gradus 2</i>		
Prvo pojavljivanje	Prekinuti dok se povuče do gradusa 0-1	100%
Drugo pojavljivanje	Prekinuti dok se povuče do gradusa 0-1	75%
Treće pojavljivanje	Prekinuti dok se povuče do gradusa 0-1	50%
Četvrto pojavljivanje	Trajno prekinuti terapiju	Nije primenljivo
• <i>Gradus 3</i>		
Prvo pojavljivanje	Prekinuti dok se povuče do gradusa 0-1	75%
Drugo pojavljivanje	Prekinuti dok se povuče do gradusa 0-1	50%
Treće pojavljivanje	Trajno prekinuti terapiju	Nije primenljivo
• <i>Gradus 4</i>		
Prvo pojavljivanje	Trajno prekinuti terapiju <i>Ili</i> Ako lekar smatra da je u najboljem interesu	50%

	pacijenta da se nastavi, prekinuti dok se ne povuče do gradusa 0-1	
Drugo pojavljivanje	Trajno prekinuti terapiju	Nije primenljivo

\* Po Grupi za klinička ispitivanja Kanadskog nacionalnog instituta za karcinom (*National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group - NCIC CTG*) korišćeni su uobičajeni kriterijumi toksičnosti (verzija 1) ili uobičajeni terminološki kriterijumi za neželjene događaje (*Common Terminology Criteria for Adverse Events – (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program, US National Cancer Institute*) programa procene kancerske terapije Američkog nacionalnog instituta za karcinom, verzija 4.0. Za sindrom šaka-stopalo i hiperbilirubinemiju videti odeljak 4.4.

#### *Hematologija*

Pacijenti kod kojih je broj neutrofila pre uključivanja terapije  $<1,5 \times 10^9/L$  i/ili brojem trombocita  $<100 \times 10^9/L$  ne treba da primaju kapecitabin. Ako neplanirane laboratorijske procene tokom terapijskog ciklusa pokažu pad broja neutrofila ispod  $1,0 \times 10^9/L$  ili pad broj trombocita ispod  $75 \times 10^9/L$ , terapiju kapecitabinom treba prekinuti.

*Izmene doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin koristi u tronedeljnom ciklusu u kombinaciji sa drugim lekovima:*

Izmene doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin koristi u tronedeljnom ciklusu u kombinaciji sa drugim lekovima treba vršiti u skladu sa gore navedenom Tabelom 3, za kapecitabin i u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika leka za drugi lek (druge lekove).

Na početku terapijskog ciklusa, ako je indikovano odlaganje lečenja bilo za kapecitabin ili drugi lek (druge lekove), primenu kombinovane terapije treba odložiti sve dok se ne steknu uslovi za istovremeno davanje svih lekova.

Ako se tokom terapijskog ciklusa razviju toksične reakcije za koje ordinirajući lekar ne smatra da su povezane sa primenom kapecitabina, davanje kapecitabina treba nastaviti, a dozu drugog leka podesiti u skladu sa odgovarajućim Uputstvima za propisivanje tog leka.

Ako je lečenje drugim lekom (drugim lekovima) potrebno trajno prekinuti, terapija kapecitabinom se može nastaviti kada se ispune uslovi za ponovno uvođenje kapecitabina.

Ovaj savet važi za sve indikacije i sve posebne grupe pacijenata.

*Prilagođavanja doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primenjuje kontinuirano u kombinaciji sa drugim lekovima:*

Izmene doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin primenjuje kontinuirano u kombinaciji sa drugim lekovima treba vršiti u skladu sa gore navedenom Tabelom 3, za kapecitabin i u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika proizvoda za drugi lek (druge lekove).

#### Podešavanje doziranja za posebne grupe pacijenata

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nema dovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti primene leka kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre da bi se mogle dati preporuke za prilagođavanje doze. Nema informacija o oštećenju funkcije jetre usled ciroze ili hepatitisa.

##### *Oštećenje bubrega*

Kapecitabin je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od  $30 \text{ mL/min}$  [*Cockcroft-Gault*] na početku lečenja). Incidencija pojave neželjenih događaja gradusa 3 ili 4 kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $30\text{-}50 \text{ mL/min}$  na početku lečenja) je veća u odnosu na ukupnu populaciju. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na početku lečenja, preporučuje se smanjenje doze na 75% početne doze od  $1250 \text{ mg/m}^2$ . Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega na početku lečenja, nije potrebno smanjenje doze kada je početna doza  $1000 \text{ mg/m}^2$ . Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $51\text{-}80 \text{ mL/min}$  na početku lečenja) ne preporučuje se prilagođavanje početne doze. Ukoliko tokom terapije dođe do pojave

neželjenih reakcija gradusa 2, 3 i 4, preporučuje se pažljivo praćenje i brz prekid terapije, a nakon toga prilagođavanje doze kako je navedeno na Tabeli 3. (gore). Ako se izračunate vrednosti klirensa kreatinina tokom terapije smanje na vrednost ispod 30 mL/min, terapiju kapecitabinom treba prekinuti. Ove preporuke za prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega se odnose i na monoterapiju i na kombinovanu terapiju (videti ispod i poglavlje „Pacijenti starijeg životnog doba“).

#### *Pacijenti starijeg životnog doba*

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

Kada se kapecitabin primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima, kod starijih pacijenata ( $\geq 65$  godina) se, u odnosu na mlađe pacijente, javlja više neželjenih reakcija gradusa 3 i 4, uključujući i one koje dovode do prekida terapije. Savetuje se pažljivo praćenje pacijenata starijih od 60 godina starosti.

- u kombinaciji sa docetakselom: uočena je povećana incidenca neželjenih reakcija gradusa 3 ili 4 i ozbiljnih neželjenih reakcija povezanih sa terapijom kod pacijenata  $\geq 60$  godina starosti (videti poglavlje 5.1). Kod pacijenata  $\geq 60$  godina starosti, preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 75% (950 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno). Ako se ne uoči nikakva toksičnost kod ovih pacijenata koji uzimaju smanjenu početnu dozu kapecitabina u kombinaciji sa docetakselom, doza kapecitabina se može oprezno povećati do 1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema iskustava sa primenom leka u pedijatrijskoj populaciji u terapiji karcinoma kolona, kolorektalnog karcinoma, karcinoma želuca i dojke.

#### **Način primene**

Film tabletu treba progutati sa malo vode, najkasnije 30 minuta nakon obroka.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- ozbiljne i neočekivane reakcije na terapiju fluoropirimidinom u anamnezi;
- preosetljivost na kapecitabin, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 ili na fluorouracil;
- kod pacijenata sa poznatim potpunim odsustvom aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) (videti odeljak 4.4);
- tokom trudnoće i dojenja.
- kod pacijenata sa teškom leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom;
- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre;
- kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 mL/min);
- terapija sorivudinom ili hemijski srodnim analogima, kao što je brivudin (videti odeljak 4.5);
- ako postoje kontraindikacije na bilo koji od lekova koji se primenjuju u kombinovanom režimu, taj lek se ne sme primenjivati.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Toksičnost koja ograničava dozu

U toksičnosti koje ograničavaju dozu spadaju dijareja, bol u abdomenu, mučnina, stomatitis i sindrom šaka-stopalo (kožna reakcija šaka-stopalo, palmarno-plantarna eritrodizestezija). Većina neželjenih reakcija je reverzibilna i ne zahteva trajni prekid terapije, iako se može desiti da treba prekinuti doziranje za neko vreme 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 broja stolica na 4 do 6 dnevno ili pojavu noćnih stolica, a dijareja gradusa 3 kao povećanje broja stolica na 7 do 9 dnevno ili inkontinencija ili malapsorpcija. Dijareja gradusa 4 je povećanje

broja stolica na  $\geq 10$  dnevno ili masivno krvava dijareja ili potreba za parenteralnom podrškom. Doze treba smanjivati po potrebi (videti odeljak 4.2).

Dehidracija. Dehidraciju treba sprečiti 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 pacijenta koji su od ranije imali kompromitovanu bubrežnu funkciju, ili kada se kapecitabin primenjuje istovremeno sa lekovima za koje je poznato da su nefrotoksični. Akutna bubrežna insuficijencija, zbog sekundarne dehidracije može biti fatalna. Ako dođe do dehidracije gradusa 2 (ili teže) terapiju kapecitabinom treba odmah prekinuti i korigovati dehidraciju. Terapija se ne sme ponovo započinjati dok se pacijent ne rehidrira i svi uzročnici dehidracije koriguju ili stave pod kontrolu. Ukoliko je potrebno, dozu treba prilagoditi nastaloj neželjenoj reakciji kako je navedeno (videti odeljak 4.2).

Sindrom šaka-stopalo (poznat i kao reakcija šaka-stopalo ili palmarno-plantarna eritrodizestezija ili hemioterapijski 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.

Sindrom šaka-stopalo gradusa 3 odlikuje se pojavom vlažnih 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. Uporan ili težak sindrom šaka-stopalo (gradusa 2 i većeg), može da dovede do gubitka vidljivosti otiska prsta, što može da utiče na mogućnost identifikacije pacijenta.

Ako dođe do pojave sindroma šaka-stopalo gradusa 2 ili 3, terapija kapecitabinom mora biti prekinuta dok se tegobe ne uklone ili dok ne dođe do smanjenja intenziteta do gradusa 1. Po pojavi sindroma šaka-stopalo gradusa 3, naredne doze kapecitabina treba smanjiti. Kada se kapecitabin i cisplatin primenjuju u kombinaciji, primena vitamina B6 (piridoksin) se ne savetuje za simptomatsku ili sekundarnu profilaktičku terapiju sindroma šaka-stopalo zbog objavljenih izveštaja da to može da smanji efikasnost cisplatina. Postoje podaci da je deksapantenol efikasan u profilaksi sindroma šaka-stopalo kod pacijenata lečenih kapecitabinom.

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

Hipokalcemija ili hiperkalcemija. Hipokalcemija ili hiperkalcemija su zabeležene tokom terapije kapecitabinom. Potreban je poseban oprez kod pacijenata koji su već imali hipokalcemiju ili hiperkalcemiju (videti odeljak 4.8).

Oboljenja centralnog ili perifernog nervnog sistema. Potreban je oprez kod pacijenata sa oboljenjima centralnog ili perifernog nervnog sistema, npr. metastazama na mozgu ili neuropatijom (videti odeljak 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 kapecitabinom.

Antikoagulantna terapija derivatima kumarina. U jednom ispitivanju interakcije lekova sa primenom pojedinačne doze varfarina, došlo je do značajnog povećanja srednje vrednosti PIK (+57%) S-varfarina. Ovi rezultati ukazuju na interakciju, verovatno zbog inhibicije sistema izoenzima citohroma P450 2C9 izazvane kapecitabinom. Kod pacijenata koji istovremeno primaju kapecitabin i oralne antikoagulanse derivate kumarina, neophodno je pratiti antikoagulacioni odgovor (INR ili protrombinsko vreme) i u skladu sa tim prilagoditi dozu antikoagulansa (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije jetre. U odsustvu podataka o bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, lečenje kapecitabinom treba pažljivo pratiti kod pacijenata s blagom do umerenom disfunkcijom jetre, nezavisno od prisustva ili odsustva metastaza na jetri. Primenu kapecitabina treba prekinuti ako dođe do terapijom izazvanog povećanja nivoa bilirubina od  $>3,0 \times \text{GGN}$  (gornje granice normale) ili terapijom izazvanog povećanja hepatičkih aminotransferaza (ALT, AST) od  $> 2,5 \times \text{GGN}$ . Monoterapija kapecitabinom može se ponovo započeti kada bilirubin padne na  $\leq 3 \times \text{GGN}$  ili hepatičke aminotransferaze padnu na  $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ .

Oštećenje funkcije bubrega. Incidencija neželjenih reakcija gradusa 3 ili 4 kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-50 mL/min) je povećana u poređenju sa ukupnom populacijom (videti odeljke 4.2 i 4.3).

Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Retka, neočekivana, teška toksičnost (npr. stomatitis, dijareja, zapaljenje sluzokože, neutropenija i neurotoksičnost) povezana sa primenom 5-FU pripisuje se nedostatku aktivnosti dihidropirimidin dehidrogenaze.

Pacijenti sa sniženom ili odsutnom aktivnošću DPD, enzima uključenog u razgradnju fluorouracila, pod povećanim rizikom su od teških, životno ugrožavajućih ili fatalnih neželjenih reakcija izazvanih fluorouracilom. Iako nedostatak DPD ne može precizno da se definiše, poznato je da pacijenti sa određenim homozigotnim ili određenim višestrukim heterozigotnim mutacijama u lokusu DPYD gena (npr. DPYD\*2A, c. 1679T>G, c. 2846A>T i c.1236G>A/HapB3 varijante), koje mogu da izazovu potpuno ili skoro potpuno odsustvo enzimske aktivnosti DPD (što je određeno laboratorijskim testovima), imaju najveći rizik od pojave životno ugrožavajuće ili fatalne toksičnosti i ne treba ih lečiti kapecitabinom (videti odeljak 4.3). Kod pacijenata sa potpunim odsustvom aktivnosti DPD nije dokazano da je bilo koja doza bezbedna.

Pokazalo se da pacijenti sa određenim heterozigotnim varijantama gena DPYD (uključujući DPYD\*2A, c. 1679T>G, c. 2846A>T i c.1236G>A/HapB3 varijante) imaju povećan rizik od teške toksičnosti kada se leče kapecitabinom.

Učestalost heterozigotnog DPYD\*2A genotipa u DPYD genu kod pacijenata koji su pripadnici bele rase je oko 1%, 1,1% za c.2846A>T, 2,6-6,3% za c.1236G>A/HapB3 varijante i 0,07 do 0,1% za c.1679T>G. Preporučuje se genotipizacija ovih alela kako bi se prepoznali pacijenti sa povećanim rizikom od teške toksičnosti. Podaci o učestalosti ovih DPYD varijanti kod populacije koja ne pripada beloj rasi su ograničeni. Ne može se isključiti mogućnost da druge retke varijante mogu takođe biti povezane sa povećanim rizikom od teške toksičnosti.

Pacijenti sa delimičnim nedostatkom DPD (kao oni sa heterozigotnim mutacijama DPYD gena) i kod kojih koristi primene kapecitabina prevazilaze rizik (uzimajući u obzir pogodnost alternativne nefluoropirimidinske hemioterapije), moraju biti pažljivo lečeni sa posebnim oprezom uz česta praćenja sa prilagođavanjem doze u zavisnosti od toksičnosti. Kod ovih pacijenata treba razmotriti smanjenje početne doze radi izbegavanja ozbiljne toksičnosti. Nema dovoljno podataka da se preporučí određena doza kod pacijenata sa delimičnom aktivnošću DPD određenom specifičnim testom. Prijavljeno je da DPYD\*2A, c.1679T>G varijante dovode do većeg smanjenja enzimske aktivnosti od ostalih varijanti i većeg rizika od neželjenih efekata. Posledice smanjene doze na efikasnost trenutno nisu jasne. Zbog toga, u odsustvu teške toksičnosti, doza se može povećati, kada treba pacijenta pažljivo pratiti. Pacijenti sa negativnim nalazom testa na gore navedene alele mogu i dalje imati rizik od teških neželjenih događaja.

Kod pacijenata sa neprepoznatom DPD deficijencom koji su na terapiji kapecitabinom, kao i kod pacijenata sa negativnim rezultatima testova na specifične varijacije gena DPYD, mogu se javiti životno ugrožavajući toksični efekti koji se manifestuju kao akutno predoziranje (videti odeljak 4.9). U slučaju pojave akutne toksičnosti gradusa 2-4, lečenje treba odmah prekinuti. Trajni prekid terapije treba razmotriti na osnovu kliničke procene početka, trajanja i težine posmatranog slučaja toksičnosti.

Oftalmološke komplikacije. Pacijente treba pažljivo pratiti u pogledu oftalmoloških komplikacija kao što su keratitis i poremećaji rožnjače, naročito ukoliko imaju prethodnu istoriju očnih poremećaja. Terapiju očnih poremećaja bi trebalo započeti prema kliničkoj potrebi.

Teške kožne reakcije. Kapecitabin može da izazove teške kožne reakcije kao što su Stevens-Džonsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Primenu kapecitabina treba potpuno prekinuti kod pacijenata kod kojih se tokom lečenja razvije teška kožna reakcija.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Ispitivanja interakcija rađena su samo kod odraslih.

##### Interakcije sa drugim lekovima

Citohrom P-450 2C9 supstrati: izuzev sa varfarinom, nema sprovedenih studija ispitivanja interakcija između kapecitabina i drugih CYP2C9 supstrata. Potreban je oprez kada se kapecitabin primenjuje u kombinaciji sa 2C9 supstratima (npr. fenitoin). Videti takođe interakcije sa antikoagulansima koji su derivati kumarina navedene niže i odeljak 4.4.

Kumarinski antikoagulansi: izmenjeni parametri koagulacije i/ili krvarenja zabeleženi su kod pacijenata koji uzimaju kapecitabina istovremeno sa antikoagulansima koji su derivati kumarina kao što su varfarin i fenpropukumon. Ove reakcije su se javljale nekoliko dana pa i do nekoliko meseci po započinjanju terapije kapecitabinaom i, u nekoliko slučajeva, u roku od mesec dana po obustavi primene kapecitabina. U kliničkoj farmakokinetičkoj studiji interakcija, nakon pojedinačne doze varfarina od 20 mg, primena kapecitabina dovodi do povećanja PIK vrednosti S-varfarina za 57%, a vrednost INR raste 91%. Budući da metabolizam R-varfarina nije promenjen, ovi rezultati govore da kapecitabin suprimira izoenzim 2C9, ali nema dejstva na izoenzime 1A2 i 3A4. Pacijente koji uzimaju antikoagulanse koji su derivati kumarina istovremeno sa kapecitabinom, treba pažljivo pratiti da se identifikuju izmene u njihovim parametrima koagulacije (PT ili INR) i u skladu sa tim prilagodi doza antikoagulansa.

Fenitoin: povećane koncentracije fenitoina u plazmi koje dovode do simptoma intoksikacije fenitoinom zabeležene su u izolovanim slučajevima istovremene upotrebe fenitoina i kapecitabina. Pacijente koji istovremeno primenjuju fenitoin i kapecitabina treba pažljivo pratiti, da se identifikuje porast koncentracije fenitoina u plazmi.

Folinska kiselina/folna kiselina: ispitivanje kombinovane primene kapecitabina i folinske kiseline pokazalo je da folinska kiselina nema većeg uticaja na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita. Međutim, folinska kiselina ima dejstva na farmakodinamiku kapecitabina i može pojačati njegovu toksičnost: maksimalna podnošljiva doza (MTD - *maximum tolerated dose*) samog kapecitabina kada se koristi intermitentni režim iznosi 3000 mg/m<sup>2</sup> na dan, dok je samo 2000 mg/m<sup>2</sup> na dan kada se kapecitabina kombinuje sa folinskom kiselinom (30 mg oralno dva puta dnevno). Povećanje toksičnosti može biti značajno pri prebacivanju sa 5-FU/LV na protokole koji sadrže kapecitabin. Ovo može biti važno i pri dodavanju folne kiseline kod nedostatka folata zbog sličnosti između folinske kiseline i folne kiseline.

Sorivudin i analozi: opisane su klinički signifikantne interakcije između sorivudina i 5-FU koje su posledica inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze od strane sorivudina. Ova interakcija, koja dovodi do pojačane toksičnosti fluoropirimidina, potencijalno je fatalna. Prema tome, kapecitabin se ne sme davati sa sorivudinom ili njegovim hemijski srodnim analogima, kao što je brivudin (videti odeljak 4.3). Mora postojati najmanje četiri nedelje pauze između završetka terapije sorivudinom ili njegovim hemijskim analogima, kao što je brivudin, i početka terapije kapecitabinaom.

Antacidi: ispitivano je dejstvo antacida sa sadržajem aluminijum hidroksida i magnezijum hidroksida na farmakokinetiku kapecitabina. Zabeleženo je malo povećanje koncentracije kapecitabina i jednog metabolita (5'-DFCR) u plazmi; nije bilo dejstva na tri glavna metabolita (5'-DFUR, 5-FU i FBAL).

Alopurinol: zabeležene su interakcije alopurinola sa 5-FU, sa mogućnošću smanjene efikasnosti 5-FU. Treba



izbegavati istovremenu primenu alopurinola sa kapecitabinom.

*Interferon alfa*: MTD kapecitabina je iznosila 2000 mg/m<sup>2</sup> na dan kada je kombinovana sa interferonom alfa-2a (3 MIU/m<sup>2</sup> na dan) u poređenju sa 3000 mg/m<sup>2</sup> na dan kada se kapecitabin koristi sam.

*Radioterapija*: MTD kapecitabina kada se primenjuje kao monoterapija u intermitentnom režimu iznosi 3000 mg/m<sup>2</sup> na dan, dok u kombinaciji sa radioterapijom rektalnog kancera, MTD kapecitabina iznosi 2000 mg/m<sup>2</sup> dnevno kada se primenjuje bilo kontinuirana shema ili svakodnevno od ponedeljka do petka tokom šestonedelnog ciklusa radioterapije.

*Oksaliplatin*: nisu zabeležene 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*: nije bilo klinički značajnog dejstva bevacizumaba na farmakokinetičke parametre kapecitabina ili njegovih metabolita u prisustvu oksaliplatina.

#### Interakcije sa hranom

U svim kliničkim ispitivanjima pacijentima je savetovano da kapecitabin uzimaju u roku od 30 minuta po obroku. Budući da su svi tekući podaci o bezbednosti i efikasnosti bazirani na unošenju sa hranom, preporučuje se da se kapecitabin i uzima sa hranom. Uzimanje sa hranom usporava brzinu resorpcije kapecitabina (videti odeljak 5.2).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene u reproduktivnom period/Kontracepcija za muškarce i žene

Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću dok su na terapiji kapecitabinom. Ako pacijentkinja zatrudni tokom terapije kapecitabinom, moraju se objasniti potencijalne opasnosti po fetus. Tokom terapije se moraju primenjivati efikasne mere kontracepcije.

##### Trudnoća

Nisu sprovedene studije primene kapecitabina kod trudnica; ipak, pretpostavlja se da kapecitabin može da šteti fetusu ako se daje trudnicama. U studiji reproduktivne toksičnosti na životinjama, primena kapecitabina je delovala embrioletalno i teratogeno. Ovi nalazi su očekivana dejstva derivata fluoropirimidina. Kapecitabin je kontraindikovano tokom trudnoće.

##### Dojenje

Nije poznato da li se kapecitabin izlučuje u majčino mleko. Kod ženki miševa su u mleku nađene znatne količine kapecitabina i njegovih metabolita. Pacijentkinje treba da prestanu da doje dok su na terapiji lekom kapecitabinom.

##### Fertilitet

Nema podataka o uticaju kapecitabina na plodnost. Pivotalne studije sa kapecitabinom uključivale su samo pacijente u reproduktivnom period koji su prihvatili metod kontrole rađanja tj. pacijentkinje koje su izbegavale trudnoću tokom trajanja studija i u razumnom roku nakon toga. U studijama na životinjama uočen je uticaj leka na fertilitet (videti poglavlje 5.3).

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Kapecitabin ima mali do umereni uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Kapecitabin može da izazove vrtoglavicu, umor i mučninu.

## 4.8. Neželjena dejstva

### Sažetak bezbednosnog profila

Ukupan bezbednosni profil kapecitabinom zasnovan je na podacima od preko 3000 pacijenata lečenih kapecitabinom kao monoterapija ili kapecitabinom u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim režimima u različitim indikacijama. Bezbednosni profili monoterapije sa kapecitabinom je uporediv za populacije pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke, metastatskim kolorektalnim karcinomom i na adjuvantnoj terapiji karcinoma kolona. Videti odeljak 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 eritrodizesteziya), zamor, astenija, anoreksija, kardiotsičnost, pogoršanje bubrežne disfunkcij kod pacijenata sa već postojećom kompromitovanom bubrežnom funkcijom, i tromboza/embolija.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lek za koje su istraživači smatrali da mogu biti ili su verovatno povezane sa primenom kapecitabina prikazane su u tabeli 4 u slučaju kada je kapecitabin davan kao monoterapija i u tabeli 5 kada je kapecitabin primenjivan u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim režimima u različitim indikacijama. Sledeći naslovi korišćeni su za razvrstavanje neželjenih reakcija po učestalosti: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ), veoma retke ( $< 1/10,000$ ). Unutar svake grupe učestalosti, neželjene reakcije prikazane su po redu opadajuće ozbiljnosti.

### Monoterapija kapecitabin

U Tabeli 4. su prikazane neželjene reakcije povezane sa primenom kapecitabin u monoterapiji, a na osnovu zbirne analize bezbednosnih 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. Sažetak neželjenih reakcija zabeleženih kod pacijenata lečenih kapecitabinom u monoterapiji

<b>Sistem organa</b>	<b>Veoma često</b> <i>Svi gradusi</i>	<b>Često</b> <i>Svi gradusi</i>	<b>Povremeno</b> <i>Ozbiljne i/ili životno ugrožavajuće (gradus 3-4) ili koje se smatraju medicinski značajnim</i>	<b>Retko/Veoma retko</b> <i>(postmarketinško iskustvo)</i>
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	infekcija herpes virusom, nazofaringitis, infekcije donjeg respiratornog trakta	sepsa, infekcije urinarnog trakta, celulitis, tonzilitis, faringitis, oralna kandidijaza, grip, gastroenteritis, gljivična infekcija, infekcija, apsces zuba	
<i>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene</i>			lipom	

<i>(uključujući ciste i polipe)</i>				
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	-	neutropenija, anemija	febrilna neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija, povećanje INR (International normalised Ratio)/produženje protrombinskog vremena	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	-	-	preosetljivost	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	anoreksija	dehidracija, smanjenje telesne mase	dijabetes, hipokalemija, poremećaj apetita, neuhranjenost, hipertrigliceridemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	nesanica, depresija	stanje konfuzije, napadi panike, depresivno raspoloženje, oslabljen libido	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	-	glavobolja, letargija, vrtoglavica, parestezija, disgeuzija	afazija, poremećaj pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, senzorni poremećaj, periferna neuropatija	Toksična leukoencefalopatija (veoma retko)
<i>Poremećaji oka</i>	-	pojačano suzenje, konjunktivitis, iritacija oka	smanjena oštrina vida, diplopija	Stenoza suznog kanala (retko), poremećaji rožnjače (retko), keratitis (retko), <i>keratitis punctata</i> - tačkasti keratitis (retko)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	-	vertigo, bol u ušima	
<i>Kardiološki poremećaji</i>	-	-	nestabilna angina, angina pectoris, ishemija miokarda/infarkt, atrijalna fibrilacija, aritmija, tahikardija, sinusna tahikardija, palpitacije	Ventrikularna fibrilacija (retko), produženje QT intervala (retko), <i>Torsade de pointes</i> (retko), bradikardija (retko), vazospazam (retko)
<i>Vaskularni poremećaji</i>	-	tromboflebitis	dubka venska tromboza, hipertenzija, petehije, hipotenzija, naleti vrućine, hladnoća perifernih delova tela	

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	-	dispneja, epistaksis, kašalj, rinoreja	plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza, astma, dispneja pri naporu	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	dijareja, povraćanje, mučnina, stomatitis, bol u abdomenu	gastrointestinalna hemoragija, konstipacija, bol u gornjem delu abdomena, dispepsija, flatulencija, suvoća usta	opstrukcija creva, ascites, enteritis, gastritis, disfagija, bol u donjem delu abdomena, ezofagitis, nelagodnost u abdomenu, gastroezofagealni refluks, kolitis, krv u stolici	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	-	hiperbilirubinemija, odstupanje vrednosti funkcionalnih testova jetre od fizioloških vrednosti	žutica	Insuficijencija jetre (retko), holestatski hepatitis (retko)
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske **	osip, alopecija, eritem, suva koža, pruritus, hiperpigmentacija kože, makularni osip, deskvamacija kože, dermatitis, poremećaj pigmentacije, poremećaj noktiju	Plikovi, ulceracije kože, Osip, urtikarija, reakcija osetljivosti na svetlost, eritem dlana, otok lica, purpura, sindrom nakon obustave zračenja – <i>radiation recall</i>	<i>Kožni lupus erythematosus</i> (retko), ozbiljne neželjene reakcije na koži kao što su <i>Stevens-Johnson Syndrome</i> i toksična epidermalna nekroliza (veoma retko)(videti poglavlje 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog, sistema i vezivnog tkiva</i>	-	bol u ekstremitetima, bol u leđima, artralgijska	otečeni zglobovi, bol u kostima, bol lica, koštano-mišićna ukočenost, mišićna slabost	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	-	-	Hidronefroza, urinarna inkontinencija, hematurija, nokturija, porast koncentracije kreatinina u krvi	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	-	-	vaginalna hemoragija	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na</i>	zamor, astenija	pireksija, periferni edem, malaksalost,	edem, jeza, simptomi slični gripu, rigor,	

<i>mestu primene</i>		bol u grudima	povišena telesna temperature	
----------------------	--	---------------	---------------------------------	--

\*\*Na osnovu postmarketinškog iskustva, perzistentan ili težak sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske može dovesti do gubitka otiska prstiju (videti poglavlje 4.4).

#### Kapecitabin u kombinovanoj terapiji

U Tabeli 5 prikazane su neželjene reakcije na lek povezane sa primenom kapecitabina u različitim hemioterapijskim režimima u različitim indikacijama, na osnovu bezbednosnih podataka dobijenih od preko 3000 pacijenata. Neželjene reakcije na lek svrstane su u odgovarajuće grupe po učestalosti pojavljivanja (vrlo česte ili česte) na osnovu najviše incidence zabeležene u bilo kojoj od velikih kliničkih studija i navode se samo ako su dodatno primećene uz one koje su već zabeležene kod monoterapije kapecitabinom ili se viđaju **sa većom učestalošću** nego kada se kapecitabin koristi kao monoterapija (videti tabelu 4). Povremene neželjene reakcije pri primeni kombinovane terapije sa kapecitabinom su u skladu sa neželjenim reakcijama prijavljenim za kapecitabinom u monoterapiji ili prijavljenim za monoterapiju drugim lekom koji se može primenjivati u kombinaciji sa kapecitabinom (u literaturi i/ili odgovarajućem Sažetku karakteristika leka).

Neke od neželjenih reakcija su reakcije uobičajeno zabeležene za lek sa kojim se terapija kombinuje (npr. periferna senzorna neuropatija kod docetaksela ili oksaliplatina, hipertenzija zabeležena sa bevacizumaba); ipak, egzacerbacija primenom kapecitabina ne može se isključiti.

Tabela 5. Sažetak neželjenih reakcija na lek prijavljenih kod pacijenata lečenih kapecitabinom u kombinovanoj terapiji koje se javljaju **pored onih** koje se viđaju sa kapecitabinom kao monoterapijom ili se viđaju **sa većom učestalošću** nego kada se kapecitabin koristi kao monoterapija

<b>Sistem organa</b>	<b>Veoma često</b> <i>Svi gradusi</i>	<b>Često</b> <i>Svi gradusi</i>	<b>Retko/Veoma retko</b> (postmarketinško iskustvo)
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	herpes zoster, infekcije urinarnog trakta, oralna kandidijaza, infekcije gornjeg respiratornog trakta, rinitis, grip, <sup>+</sup> infekcija, oralni herpes	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	<sup>+</sup> neutropenija, <sup>+</sup> leukopenija <sup>+</sup> anemija, <sup>+</sup> neutropenijska groznica, trombocitopenija	depresija koštane srži, <sup>+</sup> febrilna neutropenija	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	-	preosetljivost	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	smanjenje apetita	hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezijemija, hipokalcemija, hiperglikemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	poremećaji spavanja anksioznost	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	parestezija, disestezija, periferna neuropatija,	neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosetljivosti,	

	periferna senzorna neuropatija, disgeuzija, glavobolja	hipoestezija	
<i>Poremećaji oka</i>	pojačano suzenje	poremećaji vida, suvoća oka, bol u oku, oštećenje vida, zamućen vid	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	tinitus, hipoakuzija	
<i>Kardiološki poremećaji</i>	-	atrijalna fibrilacija, srčana ishemija/infarkt	
<i>Vaskularni poremećaji</i>	edem donjih ekstremiteta, hipertenzija, +embolija i tromboza	crvenilo, hipotenzija, hipertenzivna kriza, naleti vrućine, flebitis	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	bolovi u grlu, disestezija ždrela	štucanje, faringolaringealni bol, disfonija	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	konstipacija, dispepsija	hemoragija u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, ulceracija usta, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, bol u ustima, disfagija, rektalna hemoragija, bol u donjem delu abdomena, oralna disestezija, oralna parestezija, oralna hipoestezija, osećaj nelagodnosti u abdomenu	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	-	poremećaji funkcije jetre	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	alopecija, poremećaji noktiju	hiperhidroza, eritemski osip, urtikarija, noćno znojenje	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	mialgija, artralgija, bol u ekstremitetima	bol u vilici, grčevi u mišićima, trizmus, slabost mišića	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	-	hematurija, proteinurija, smanjenje renalnog klirensa kreatinina, disurija	Akutna bubrežna insuficijencija kao posledica dehidracije (retko)
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	pireksija, slabost, +letargija, osetljivost na promene	upala sluzokože, bol u ekstremitetima, bol, jeza, bol u grudima,	

	temperature u spoljašnjoj sredini	simptomi slični gripu, +groznica, reakcija povezane sa primenom infuzije, reakcija na mestu primene infuzije, bol na mestu primene infuzije, bol na mestu primene injekcije	
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	-	kontuzija	

+ Za svaki poremećaj, učestalost javljanja procenjena je na osnovu prijavljenih neželjenih reakcija svih stepena. Za poremećaje označene sa “+”, učestalost javljanja procenjena je na osnovu neželjenih reakcija gradusa 3-4. Neželjene reakcije beležene su na osnovu najviše incidence prijavljene u bilo kom od velikih ispitivanja kombinovane terapije.

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### Sindrom šaka-stopalo (videti poglavlje 4.4)

Pri primeni kapecitabina u dozi od 1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno od prvog do 14. dana svake 3 nedelje, učestalost od 53% do 60% sindroma šaka-stopalo svih stepena prijavljena je u kliničkim studijama pri primeni kapecitabina u monoterapiji (obuhvaćene su studije adjuvantne terapije karcinoma kolona, lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma i karcinoma dojke), a učestalost od 63% prijavljena je kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke lečenih kombinovanom terapijom kapecitabin/docetaksel. Pri primeni kapecitabina u dozi od 1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno od prvog do 14. dana svake 3 nedelje, učestalost od 22% do 30% sindroma šaka-stopalo svih gradusa prijavljena je pri primeni kapecitabina u kombinovanoj terapiji.

Meta-analiza podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata lečenih kapecitabin monoterapijom ili kapecitabinom u različitim hemioterapijskim režimima 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 (u gramima), smanjenje kumulativne doze kapecitabina (0,1\*kg), povećanje intenziteta relativne doze tokom prvih šest nedelja, produženo trajanje lečenja u studiji (nedelje), povećanje godina starosti (na po 10 godina), ženski pol, dobar ECOG status na početku studije (0 prema ≥1).

#### Dijareja (videti poglavlje 4.4)

Primena kapecitabina može da izazove pojavu dijareje, koja je zabeležena kod najviše 50% pacijenata. Rezultati meta-analize podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata lečenih kapecitabinom pokazali su da su u svim analiziranim studijama sledeći parametri statistički značajno povezani sa povećanim rizikom od nastanka dijareje: povećanje početne doze kapecitabina (gram), produženo trajanje lečenja u studiji (nedelje), povećanje godina starosti (za po 10 godina) i ženski pol. Sledeći 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 nedelja.

#### Kardiotoksičnost (videti poglavlje 4.4):

Osim neželjenih reakcija opisanih u tabelama 4 i 5, i sledeće neželjene reakcije sa incidencom manjom od 0,1% su bile povezane sa kapecitabin u monoterapiji, na osnovu zbirne analize podataka o kliničkoj bezbednosti iz 7 kliničkih studija sa 949 pacijenata (2 kliničke studije faze III i 5 studija faze II kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom i metastatskim karcinomaom 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 bezbednosti iz 7 kliničkih studija, encefalopatija je takođe bila povezana sa monoterapijom kapecitabina sa incidencom manjom od 0,1%.

### Posebne grupe pacijenata

#### *Stariji pacijenti (videti poglavlje 4.2):*

Analiza bezbednosnih podataka kod pacijenata starosti  $\geq 60$  godina lečenih monoterapijom kapecitabinom i analiza podataka kod pacijenata lečenih 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 starosti  $< 60$  godina. Pacijenti starosti  $\geq 60$  godina lečeni 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 lečenih kapecitabinom pokazali su da je u svim analiziranim studijama starija životna dob (za po 10 godina) bila statistički značajno povezana 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 lečenih 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 bubrežne funkcije (videti poglavlja 4.2, 4.4 i 5.2):*

Analiza bezbednosnih podataka kod pacijenata lečenih monoterapijom kapecitabina (kolorektalni karcinom), sa postojećim oštećenjem bubrežne funkcije, 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 bubrežne funkcije  $n=268$ , u odnosu na 41% kod pacijenata sa blagim oštećenjem  $n=257$  i 54% kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrežne funkcije  $n=59$ ) (videti poglavlje 5.2). Pacijenti sa umerenim oštećenjem bubrežne funkcije ispoljili su povećan stepen smanjenja doze (44%) u odnosu na 33% i 32% kod pacijenata bez oštećenja ili sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije, kao i povećanu incidencu ranijeg prekida terapije (21% prekida terapije tokom prvih dva ciklusa) u odnosu na 5% i 8% kod pacijenata bez oštećenja ili sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)



## 4.9. Predoziranje

Manifestacije akutnog predoziranja uključuju: mučninu, povraćanje, dijareju, mukozitis, gastrointestinalnu iritaciju i krvarenje, depresiju koštane srži. Lečenje predoziranja treba da obuhvati uobičajene terapijske i suportivne medicinske intervencije sa ciljem da se koriguju kliničke manifestacije i spreči njihova eventualna komplikacija.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antimetaboliti; analozi pirimidina

**ATC šifra:** L01BC06

Kapecitabin je necitotoksični fluoropirimidin karbamat koji deluje kao oralno primenjeni prekursor citotoksičnog 5-fluorouracila (5-FU). Kapecitabin se aktivira preko nekoliko enzimskih koraka (videti poglavlje 5.2). Enzim koji je uključen u završnu 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 posledica ushodne regulacije timidin fosforilaze uzrokovane docetakselom.

Postoje dokazi da metabolizam 5-FU u anaboličkom putu blokira metilacionu reakciju dezoksiuridilne kiseline u timidilicnu 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 presudni za ćelijsku deobu 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 randomizirane, kontrolisane kliničke studije faze III kod pacijenata sa stadijumom III (Djuksov stadijum C) karcinoma debelog creva podržava primenu kapecitabina kao adjuvantne terapije za lečenje pacijenata sa karcinomom kolona (Studija XACT; M66001). U ovom ispitivanju, 1987 pacijenata je randomizovano u grupe, jednu koja je primala kapecitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno u trajanju od 2 nedelje posle čega sledi nedelju dana pauze, što se u vidu tronedelnog ciklusa ponavlja tokom 24 nedelje) ili drugu, koja je primala 5-FU i leukovorin (režim klinike Mejo (*Mayo Clinic regimen*): 20 mg/m<sup>2</sup> leukovorina i.v. praćeno 425 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus 5-FU, od prvog do petog dana, svakih 28 dana u tajanju od 24 nedelje). Primena kapecitabina je bila bar ekvivalentna učinku i.v. 5-FU/LV u trajanju preživljavanja bez bolesti u populacijama u ovom protokolu (*hazard ratio* 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 *hazard ratio* od 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; p=0,068) odnosno 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; p=0,060). Medijana vremena praćenja u trenutku analize iznosilo je 6,9 godina. U prethodno planiranoj multivarijantnoj *Cox* analizi, pokazana je superiornost kapecitabina u poređenju sa bolus primenom 5-FU/LV. Za uključivanje u ovaj model sledeći faktori su bili prethodno određeni za statističku analizu: godine starosti, vreme od operacije do randomizacije, pol, nivoi CEA na početku terapije, status limfnih čvorova na početku terapije, i država. Kod ukupne randomizovane populacije pokazano je da je kapecitabin superiorniji od 5-FU/LV kada se radi o preživljavanju bez bolesti [*hazard ratio* 0,849 (95% CI 0,739 – 0,976; p=0,0212)], kao i za ukupno preživljavanje [*hazard ratio* 0,828 (95% CI 0,705 – 0,971; p=0,0203)].

#### *Kombinovana terapija u adjuvantnom lečenju karcinoma kolona*

Podaci iz jedne multicentrične randomizirane, kontrolisane kliničke studije faze III kod pacijenata sa stadijumom III (Djuksov stadijum C) karcinoma kolona podržavaju primenu kapecitabina u kombinaciji s oksaliplatinom (XELOX) u adjuvantnom lečenju pacijenata sa karcinomom kolona (Studija NO16968). U ovom ispitivanju, 944 pacijenta je randomizovano u grupu koja je primala kapecitabin u tronedelnim ciklusima tokom 24 nedelje (1000 mg/m<sup>2</sup> dvaput dnevno u trajanju od 2 nedelje nakon čega sledi

jednonedeljna pauza) u kombinaciji sa oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> u intravenskoj infuziji u toku 2 sata prvog dana ciklusa, na svake 3 nedelje); 942 pacijenta su randomizovana na grupu koja je dobijala bolus 5-FU i leukovorinom. U primarnoj analizi preživljavanja bez bolesti, kod populacije pacijenata predviđenih za lečenje (ITT populacije), XELOX se pokazao superiornijim od 5-FU/LV (*hazard ratio* 0,80; 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Trogodišnja stopa preživljavanja bez bolesti bila je 71% za XELOX u odnosu na 67% u grupi koja je dobijala 5-FU/LV. Analiza sekundarnog parametra praćenja ishoda ispitivanja, preživljavanje bez relapsa RFS (*relapse free survival*) podržava ove rezultate sa *hazard ratio* od 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) za XELOX u odnosu na 5-FU/LV. XELOX se pokazala superiornijom u pogledu ukupnog preživljavanja sa *hazard ratio* od 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), što predstavlja 13% smanjenja rizika od smrti. Petogodišnja stopa ukupnog preživljavanja iznosila je 78% za XELOX u odnosu na 74% za 5-FU/LV. Podaci o efikasnosti zasnivaju se na medijani vremena praćenja od 59 meseci po pitanju ukupnog preživljavanja i 57 meseci preživljavanja bez bolesti. Stopa prekida terapije usled neželjenih reakcija bila je veća u XELOX grupi (21%) u odnosu na grupu koja je dobijala 5-FU/LV monoterapiju (9%) kod ITT populacije.

#### Monoterapija kapecitabinom u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma

Podaci iz dve identično dizajnirane, multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije III faze (SO14695; SO14796) podržavaju primenu kapecitabina kao terapije prvog reda metastatskog kolorektalnog karcinoma. U ovim ispitivanjima, 603 pacijenta su randomizovana u grupu da primaju terapiju kapecitabinom (1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno tokom 2 nedelje posle čega sledi jednonedeljna pauza, u ciklusima od tri nedelje), a 604 pacijenta u grupu koja je dobijala 5-FU i leukovorin (režim klinike Mejo: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovorina i.v. praćeno 425 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus 5-FU, od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Ukupne objektivne stope odgovora u celokupnoj randomiziranoj populaciji (procena istraživača) iznosile su 25,7% (kapecitabin) prema 16,7% (režim klinike Mejo); p<0,0002. Medijana vremena do progresije bolesti iznosila 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 kapecitabina 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, randomizirane, kontrolisane kliničke studije faze III (NO16966) podržavaju primenu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom ili u kombinaciji sa oksaliplatinom plus bevacizumab kao terapije prvog reda metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ova studija je imala dva dela: prvi deo u kome je 634 pacijenata randomizirano u dve različite terapijske grupe, jedna grupa primala je XELOX protokol, a druga grupa FOLFOX-4 protokol, i naknadnog 2x2 faktorijalnog dela u kome je 1401 pacijent randomizirano u četiri različite terapijske grupe, uključujući XELOX + placebo, FOLFOX-4+ placebo, XELOX+ bevacizumab, i FOLFOX-4+ bevacizumab. Terapijski režimi su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6. Terapijski režimi u studiji NO 16966 (mCRC)

	<b>Terapija</b>	<b>Početa doza</b>	<b>Režim</b>
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + bevacizumab	oksaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup> intravenski 2 sata	oksaliplatin prvog dana, svake 2 nedelje
	leukovorin	200 mg/m <sup>2</sup> intravenski 2 sata	
	5-fluorouracil		leukovorin prvog i drugog dana, svake 2 nedelje
		400 mg/m <sup>2</sup> intravenski bolus, posle čega sledi 600 mg/m <sup>2</sup> intravenski 22 sata	5-fluorouracil i.v. bolus/infuzija, i prvog i drugog dana, svake dve nedelje
	placebo ili bevacizumab	5 mg/kg i.v. 30-90 mins	prvog dana, pred FOLFOX-4 protokola, na svake 2 nedelje

XELOX ili XELOX + bevacizumab	oksaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> intravenski 2 sata	oksaliplatin prvog dana na svake 3 nedelje
	kapecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> oralno, dva puta na dan	kapecitabin oralno, dva puta na dan tokom 2 nedelje, posle čega sledi 1 nedelja bez terapije
	placebo ili bevacizumab	7,5 mg/kg intravenski 30-90 mins	prvog dana, pre primene XELOX protokola, na svake 3 nedelje
5-fluorouracil: intravenska bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Neinferiornost u grupama koje su primale XELOX u poređenju sa onima koji su primali FOLFOX-4 u ukupnom poređenju pokazano je u smislu preživljavanja bez progresije bolesti kod pacijenata koji su ispunjavali kriterijume i u ITT populaciji (videti Tabelu 7.). Rezultati pokazuju ekvivalenciju terapija XELOX i FOLFOX-4 u smislu ukupnog preživljavanja (videti Tabelu 7). Poređenje XELOX+bevacizumab sa jedne strane i FOLFOX-4+ bevacizumab sa druge bila je unapred definisana istraživačka analiza. U poređenju ovih terapijskih podgrupa XELOX+bevacizumab je bila slična kombinaciji FOLFOX-4+bevacizumab u smislu preživljavanja bez progresije bolesti (*hazard ratio* 1,01 [97,5% CI 0,84; 1,22]). Medijana praćenja u trenutku primarne analize u (ITT) populaciji iznosilo je 1,5 godine; podaci iz analiza posle još jedne godine praćenja takođe su uključeni u Tabelu 7. Međutim analiza preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) tokom terapije nije potvrdila rezultate opšte analize preživljavanja bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja: *hazard ratio* za XELOX u poređenju sa terapijom FOLFOX-4 iznosio je 1,24 gde je 97,5% CI: 1,07 do 1,44. Iako analiza osetljivosti pokazuje da razlika u režimima doziranja i vremenu procene tumora imaju uticaja na analizu preživljavanja bez progresije bolesti tokom terapije, nije nađeno puno objašnjenje ovog rezultata.

Tabela 7. Ključni rezultati procene efikasnosti u analizi neinferiornosti u studiji NO 16966

<b>PRIMARNA ANALIZA</b>			
<b>XELOX/ kombinacija XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)</b>		<b>FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)</b>	
<b>Populacija</b>	<b>Medijana vremena do pojave događaja (u danima)</b>		<b>Hazard ratio (97.5% CI)</b>
<b>Parametar: Preživljavanje bez progresije bolesti</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Parametar: Ukupno preživljavanje</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>DODATNA GODINA PRAĆENJA</b>			
<b>Populacija</b>	<b>Medijana vremena do pojave događaja (u danima)</b>		<b>Hazard ratio (97.5% CI)</b>
<b>Parametar: Preživljavanje bez progresije bolesti</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Parametar: Ukupno preživljavanje</b>			
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 predviđena za lečenje

U randomizovanoj, kontrolisanoj studije faze III (CAIRO) ispitivano je dejstvo primene kapecitabina sa početnom dozom od 1000 mg/m<sup>2</sup> tokom dve nedelje na svake 3 nedelje u kombinaciji sa irinotekanom kao terapija prvog reda kod 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 terapije prvog reda kapecitabinom (1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tokom 14 dana), terapije drugog reda irinotekanom (350 mg/m<sup>2</sup> prvog dana), i trećeg reda terapije kombinacijom kapecitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan tokom 14 dana) sa oksaliplatinom (130 mg/m<sup>2</sup> prvog dana). Kombinovana terapija se sastojala od terapije prvog reda kapecitabinom (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno tokom 14 dana) u kombinaciji sa irinotekanom (250 mg /m<sup>2</sup> prvog dana) (XELIRI) i terapije drugog reda kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno tokom 14 dana) plus oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> prvog dana). Svi terapijski ciklusi su davani u intervalima od 3 nedelje. U terapiji prvog reda medijana vremena preživljavanje bez progresije u populaciji pacijenata predviđenih za lečenje iznosilo je 5,8 meseci (95% CI, 5,1 -6,2 meseca) za monoterapiju sa kapecitabinom i 7,8 meseci (95% CI, 7,0-8,3 meseca; p=0,0002) XELIRI . Međutim, to je bilo povezano sa povećanom incidencom nastanka gastrointestinalne toksičnosti i neutropenije tokom prve linije terapije sa XELIRI (26% za XELIRI i 11% za prvu liniju terapije kapecitabinom).

XELIRI je upoređivan sa terapijom 5-FU+irinotekan (FOLFIRI) u tri randomizovane studije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom. Režim doziranja za XELIRI je uključivao primenu kapecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno od 1. do 14. dana tronedeljnog ciklusa u kombinaciji sa irinotekanom u dozi od 250 mg/m<sup>2</sup> 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 slepu terapiju celekoksibom ili placebo. Medijana vremena preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 7,6 meseci za FOLFIRI, 5,9 meseci za mIFL (p=0,004) (za poređenje sa FOLFIRI), i 5,8 meseci za XELIRI (p=0,015). Medijana ukupnog preživljavanja iznosilo je 23,1 mesec za kombinaciju FOLFIRI, 17,6 meseci za mIFL (p=0,09), i 18,9 meseci za XELIRI (p=0,27). Kod pacijenata lečenih sa XELIRI javila se previsoka gastrointestinalna toksičnost u poređenju sa pacijentima lečenim 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 slepu terapiju celekoksibom ili na placebo. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti i medijana ukupnog preživljavanja je bilo kraće za XELIRI u poređenju sa FOLFIRI (preživljavanje bez progresije 5,9 meseci u poređenju sa 9,6 meseci i ukupno preživljavanje 14,8 meseci u poređenju sa 19,9 meseci), i pritom je prijavljen znatno veći stepen pojave dijareje kod pacijenta koji su primali XELIRI (41% XELIRI; 5,1% FOLFIRI).

U studiji koju su objavili Skof i ostali, pacijenti su randomizovani da primaju ili FOLFIRI ili XELIRI. Ukupna stopa odgovora iznosila je 49% u grupi koja je primala XELIRI i 48% u grani koja je primala FOLFIRI (p=0,76). Na kraju terapije, 37% pacijenata iz grupe koja je primala XELIRI i 26% pacijenata iz grupe 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 ostali su iskoristili rezultate tri gore pomenute studije kako bi sproveli sveukupnu analizu randomizovanih studija koje poredi terapijske režime FOLFIRI i XELIRI u lečenju metastatskog kolorektalnog karcinoma. Značajno smanjenje rizika od progresije povezano je sa primenom FOLFIRI (HR, 0,76; 95% CI, 0,62-0,95; P<0,01), delimično usled slabe tolerancije na korišćeni režim XELIRI.

Podaci iz randomizovane kliničke studije (Suglakos i ostali, 2012) koja poredi FOLFIRI+bevacizumab sa XELIRI +bevacizumab nisu pokazali značajne razlike u preživljavanju bez progresije bolesti ili ukupnom preživljavanju između ova dva režima lečenja. Pacijenti su randomizovani da primaju ili FOLFIRI plus bevacizumab (grupa-A, n=167) ili XELIRI plus bevacizumab (grupa-B, n=166). U grupi B, XELIRI se koristi u režimu kapecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno tokom 14 dana + irinotekan 250 mg/m<sup>2</sup> prvog dana. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 10,0 za FOLFIRI-Bev i 8,9 meseci za XELIRI-Bev; p=0,64, medijana ukupnog preživljavanja 25,7 i 27,5 meseci; p=0,55 i stopa odgovora 45,5 i 39,8%; p=0,32. 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 većim odlaganjima terapije, smanjenjima doze i prekidima terapije.

Podaci iz jedne multicentrične, randomizirane, kontrolisane studije faze II (AIO KRK 0604) podržavaju upotrebu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m<sup>2</sup> tokom 2 nedelje na svake 3 nedelje u kombinaciji sa irinotekanom i bevacizumabom kao terapije prvog reda kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim

karcinomom. Randomizirano je 120 pacijenata da primaju terapiju prema izmenjenom XELIRI protokolu, koji je obuhvatao primenu kapecitabina u kombinaciji sa irinotekanom i bevacizumabom: kapecitabin (800 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno tokom dve nedelje nakon čega sledi 7 dana pauze), irinotekan (200 mg/m<sup>2</sup> u vidu 30-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedelje), i bevacizumab (7,5 mg/kg u vidu 30 do 90-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedelje); ukupno je 127 pacijenata randomizovano da prima kapecitabin u kombinaciji sa oksaliplatinom+bevacizumab: kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno tokom dve nedelje posle čega sledi period od 7 dana pauze), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedelje), i bevacizumab (7,5 mg/kg u vidu 30 do 90-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedelje). Po završetku praćenja studijske populacije u srednjem trajanju od 26,2 meseca, odgovori na terapiju su bili kao što je prikazano u tabeli ispod:

Tabela 8. Ključni podaci o efikasnosti AIO KRK studije

	<b>XELOX + bevacizumab (ITT: N=127)</b>	<b>Izmenjeni XELIRI + bevacizumab (ITT: N= 120)</b>	<b>Hazard ratio 95% CI  P vrednost</b>
<i>Preživljavanje bez progresije bolesti nakon 6 meseci</i>			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69-84%	77-90%	
<i>Medijana preživljavanja bez progresije bolesti</i>			
ITT	10,4 meseci	12,1 meseci	0,93
95% CI	9,0 – 12,0	10,8-13,2	0,82-1,07 P=0,30
<i>Medijana ukupnog preživljavanja</i>			
ITT	24,4 meseca	25,5 meseci	0,90
95%	19,3-30,7	21,0-31,0	0,68-1,19 P=0,45

*Kombinovana terapija u drugoj liniji lečenja metastatskog kolorektalnog karcinoma*

Podaci iz jedne multicentrične, randomizirane kontrolisane studije faze III (NO16967) podržavaju primenu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom u drugoj liniji terapije metastatskog kolorektalnog karcinoma. U ovom ispitivanju, 627 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim kancerom 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 inferiorniji u odnosu na FOLFOX-4 u smislu preživljavanja bez progresije bolesti u populaciji po protokolu i u ITT populaciji (videti Tabelu 9.). Rezultati pokazuju da je XELOX ekvivalentna terapiji FOLFOX-4 u smislu ukupnog preživljavanja (videti Tabelu 9). Medijana praćenje u trenutku primarne analize u ITT populaciji iznosilo je 2,1 godinu. Podaci iz analiza posle dodatnih 6 meseci praćenja uključeni su u Tabelu 9.

Tabela 9. Ključni rezultati efikasnosti u analizi neinferiornosti u studiji NO 16967

<b>PRIMARNA ANALIZA</b>			
<b>XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)</b>	<b>FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)</b>		
<b>Populacija</b>	<b>Medijana vreme do pojave događaja (u danima)</b>	<b>HR (95% CI)</b>	
<b>Parametar: Preživljavanje bez progresije bolesti</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parametar: Ukupno preživljavanje</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>DODATNIH 6 MESECI PRAĆENJA</b>			
<b>Populacija</b>	<b>Medijana vremena do pojave događaja (u danima)</b>	<b>HR</b>	

			(95% CI)
<b>Parametar: Preživljavanje bez progresije</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Parametar: Ukupno preživljavanje</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

### Uznappedovali karcinom želuca

Podaci iz jednog multicentričnog, randomizovanog, kontrolisanog kliničkog ispitivanja treće faze kod pacijenata sa uznappedovalim karcinomom želuca podržavaju upotrebu kapecitabina kao terapije prve linije uznappedovalog karcinoma želuca (ML17032). U ovom ispitivanju, 160 pacijenata je randomizovano da prima terapiju kapecitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno tokom 2 nedelje posle čega sledi sedmodnevna pauza) i cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> u vidu dvočasovne infuzije svake tri nedelje). Ukupno je 156 pacijenata randomizovano da prima terapiju 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> dnevno, kontinuirana infuzija od prvog do petog dana svake tri nedelje) i cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup> u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake tri nedelje). Kombinacija kapecitabin+cisplatin nije bila inferiornija od kombinacije 5-FU+ cisplatin u smislu preživljavanja bez progresije bolesti u analizi po protokolu (*hazard ratio* 0,81; 95% CI 0,63-1,04). Medijan preživljavanje bez progresije bolesti iznosilo je 5,6 meseci (kapecitabin+cisplatin) u poređenju sa 5,0 meseci (5-FU+cisplatin). *Hazard ratio* za trajanje preživljavanja (ukupno preživljavanje) bio je sličan *hazard ratio* za preživljavanje bez progresije bolesti (*hazard ratio* 0,85; 95% CI 0,64-1,13). Medijana preživljavanja iznosila je 10,5 meseci (kapecitabin+cisplatin) u poređenju sa 9,3 meseca (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 uznappedovalim karcinomom želuca podržavaju primenu kapecitabina kao terapije prve linije uznappedovalog karcinoma želuca (REAL-2). U ovom ispitivanju, 1002 pacijenata je randomizovano u faktorijalnom dizajnu 2x2 u jednu od sledeće četiri grupe:

- ECF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> kao bolus prvog dana svake 3 nedelje), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedelje) i 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dnevno u kontinuiranoj infuziji preko centralne linije),
- ECX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> kao bolus prvog dana svake 3 nedelje), cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup> u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedelje) i kapecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno, kontinuirano);
- EOF: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> kao bolus prvog dana svake 3 nedelje), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedelje) i 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dnevno u kontinuiranoj infuziji preko centralne linije),
- EOX: epirubicin (50 mg/m<sup>2</sup> kao bolus prvog dana svake 3 nedelje), oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> u vidu dvočasovne infuzije prvog dana svake 3 nedelje) i kapecitabin (625 mg/m<sup>2</sup> dva puta dnevno, kontinuirano).

Primarne analize efikasnosti u populaciji po protokolu pokazale su da u sveukupnom preživljavanju nisu inferiorniji režimi bazirani na kapecitabinu u poređenju sa 5-FU (*hazard ratio* 0,86; 95% CI 0,8 - 0,99), kao ni režimi bazirani na oksaliplatinu u poređenju sa cisplatinom (*hazard ratio* 0,92; 95% CI 0,80 - 1,1). Medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 10,9 meseci u režimima baziranim na kapecitabinu, a 9,6 meseci u režimima baziranim na 5-FU. Medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 10,0 meseci u režimima baziranim na cisplatinu, a 10,4 meseca u režimima baziranim na oksaliplatinu.

Kapecitabin je korišćen i u kombinaciji sa oksaliplatinom za lečenje uznappedovalog karcinoma želuca. Studije sa kapecitabin u monoterapiji ukazuju da kapecitabin ima dejstvo kod uznappedovalog 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 zamenu 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. Medijana ukupnog vremena preživljavanja iznosila 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. *Hazard ratio* za ukupno preživljavanje iznosio je 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00;  $p=0,0489$ ) što govori da su režimi koji sadrže kapecitabina nisu inferiorni 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, randomizirane, kontrolisane kliničke studije faze III podržavaju primenu kapecitabina u kombinaciji sa docetakselom za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon neuspeha citotoksične hemioterapije, uključujući antraciklin. U ovom ispitivanju, 255 pacijenata je randomizovano da prima kapecitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$  dva puta dnevno u trajanju od dve nedelje posle čega sledi jednonedeljna pauza i docetaksel  $75 \text{ mg/m}^2$  kao jednočasovna intravenska infuzija svake tri nedelje), a 256 pacijenata je randomizovano da prima samo docetaksel ( $100 \text{ mg/m}^2$  kao jednočasovnu intravensku infuziju svake tri nedelje). Preživljavanje je bilo superiornije u grupi koja je primala kombinaciju kapecitabin+docetaksel ( $p=0,0126$ ). Medijana preživljavanja iznosila je 442 dana (kapecitabin + docetaksel) prema 352 dana (samo docetaksel). Ukupne objektivne stope preživljavanja u celokupnoj randomiziranoj populaciji (procena istraživača) iznosile su 41,6% (kapecitabin + docetaksel) prema 29,7% (samo docetaksel);  $p = 0,0058$ . Vreme do progresije bolesti opet je bilo superiornije u grupi koja je primala kombinaciju kapecitabin+docetaksel ( $p<0,0001$ ). Medijana vremena do progresije bolesti iznosila je 186 dana (kapecitabin + docetaksel) prema 128 dana (samo docetaksel).

#### *Monoterapija kapecitabinom posle neuspeha hemioterapije taksanima, hemoterapije koja sadrži antraciklin, i kod pacijenata kod kojih antraciklinska terapija nije indikovana*

Podaci iz dve multicentrične kliničke studije faze II podržavaju primenu kapecitabina u monoterapiji za lečenje pacijenata nakon neuspeha taksana i hemoterapije koja sadrži antraciklin ili za koje dalja antraciklinska terapija nije indikovana. U ovim ispitivanjima ukupno 236 pacijenata dobijalo je kapecitabin ( $1250 \text{ mg/m}^2$  dva puta dnevno u trajanju od dve nedelje posle čega sledi jednonedeljna pauza). Ukupan terapijski odgovor (procena istraživača) iznosio je 20% (prva studija) i 25% (druga studija). Medijana vremena do progresije bolesti iznosila je 93, odnosno 98 dana. Medijana preživljavanje iznosila je 384 i 373 dana.

### **Sve indikacije**

Meta-analiza 14 kliničkih studija sa podacima na preko 4700 pacijenata lečenih kapecitabinom u monoterapiji ili u kombinaciji sa različitim hemoterapijskim režimima u više indikacija (karcinom kolona, kolorektalni karcinom, karcinom želuca i karcinom dojke) pokazala je da pacijenti lečeni kapecitabinom koji razviju sindrom šaka-stopalo imaju duže ukupno preživljavanje u poređenju sa pacijentima koji nisu razvili sindrom šaka-stopalo: medijana ukupnog preživljavanja iznosila je 1100 dana (95% CI 1007; 1200) u odnosu na 691 dan (95% CI 638; 754) uz *hazard ratio* od 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

### **Pedijatrijska populacija**

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu da se sprovedu studije sa kapecitabinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa adenokarcinomom kolona i rektuma, adenokarcinomom želuca i karcinomom dojke (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod pedijatrijske populacije).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika kapecitabina procenjavana je u doznom rasponu od 502 – 3514 mg/m<sup>2</sup>/dan. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR) mereno 1. i 14. dana bila je slična. PIK (vrednosti površine ispod krive koncentracije u funkciji vremena) 5-FU bila je 30-35% veća 14. dana. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje sistemsku izloženost 5-FU više nego proporcionalno dozi, zbog nelinearne farmakokinetike ovog aktivnog metabolita.

### *Resorpcija*

Nakon oralne primene, kapecitabin se brzo i ekstenzivno resorbuje, posle čega sledi ekstenzivna konverzija u metabolite, 5'-DFCR i 5'-DFUR. Primena 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/m<sup>2</sup> četrnaestog dana, pri načinu primene nakon unosa hrane, maksimalne koncentracije u plazmi (C<sub>max</sub> u mikrogram/mL) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL iznosile su 4,67; 3,05; 12,1; 0,95, odnosno 5,46. Vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi (T<sub>max</sub> u satima) iznosilo je 1,50; 2,00; 2,00; 2,00, odnosno 3,34 časa. Vrednosti PIK<sub>0-∞</sub> u mikrogram·h/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.

### *Metabolizam*

Kapecitabin se prvo metaboliše 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 zdravim tkivima, iako obično u nižim koncentracijama. Sekvencijalna enzimaska biotransformacija kapecitabina u 5-FU dovodi do većih koncentracija u tumorskim tkivima. U slučaju kolorektalnih tumora, generisanje 5-FU je izgleda u velikoj meri 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 merena i pokazala se 4 puta većom u primarnom kolorektalnom tumoru nego u okolnom zdravom tkivu. Po imunohistohemijskim ispitivanjima, izgleda da je timidin fosforilaza u velikoj meri lokalizovana u tumorskim stromalnim ćelijama.

5-FU se dalje katabolizuje enzimom dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) u daleko manje toksični dihidro-5-fluorouracil (FUH<sub>2</sub>). Dihidropirimidinaza cepa pirimidinski prsten da se dobije 5-fluoro-ureidopropionska kiselina (FUPA). Konačno, beta-ureido-propionaza cepa 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 (videti odeljke 4.3 i 4.4).

### *Eliminacija*

Poluvreme eliminacije (t<sub>1/2</sub> 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. Izlučivanje putem fecesa je minimalno (2,6%). Glavni metabolit koji se izlučuje urinom je FBAL, koji čini 57% primenjene doze. Oko 3% primenjene doze se izlučuje urinom u vidu neizmenjenog leka.

### *Kombinovana terapija*

Ispitivanja faze I kojima se procenjuje dejstvo kapecitabina na farmakokinetiku bilo docetaksela ili paklitaksela i obrnuto nisu pokazala dejstvo kapecitabina na farmakokinetiku docetaksela ili paklitaksela (C<sub>max</sub> i PIK), niti su docetaksel ili paklitaksel uticali na farmakokinetiku 5'-DFUR.



### Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Populaciona farmakokinetika obavljena je nakon terapije kapecitabinom kod 505 pacijenata sa kolorektalnim karcinomom koji je primenjivan u dozi od 1250 mg/m<sup>2</sup> dva puta na dan. Pol, prisustvo ili odsustvo metastaza u jetri na početku terapije, *Karnofski performans* status, ukupni bilirubin, albumin u serumu, ASAT i ALAT nisu imali statistički značajno dejstvo na farmakokinetiku 5'-DFUR, 5-FU i FBAL.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre zbog metastaza u jetri: na osnovu farmakokinetičkih studija kod pacijenata obolelih od karcinoma sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre zbog metastaza u jetri, pokazano je da biološka raspoloživost kapecitabina i izlaganje 5-FU mogu biti veći u poređenju sa pacijentima koji nemaju hepatičku insuficijenciju. Nema farmakokinetičkih podataka o pacijentima sa teškom oštećenjem funkcije jetre.

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije: na osnovu farmakokinetičkih studija kod pacijenata obolelih od karcinoma sa umerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije, nema dokaza o dejstvu klirensa kreatinina na farmakokinetiku intaktnog leka 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.

Pacijenti starijeg životnog doba: na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je uključila pacijente različite starosti (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 FBAL povećava se sa povećanjem godina pacijenta (20% povećanje starosti dovodi do 15% povećanja PIK FBAL). Ova promena je verovatno uzrokovana promenama bubrežne funkcije.

Etnički faktori: Nakon oralne primene 825 mg/m<sup>2</sup> kapecitabina dva puta dnevno u trajanju od 14 dana, japanski pacijenti (n=18) su imali oko 36% niži C<sub>max</sub> i 24% niži PIK za kapecitabin od pacijenata bele rase (N=22). Japanski pacijenti su imali oko 25% niži C<sub>max</sub> i 34% niži PIK za FBAL od pacijenata bele rase. Klinička relevantnost ovih razlika nije utvrđena. U izloženosti drugim metabolitima nema većih razlika (5'-DFUR, 5'-DFUR i 5-FU).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, dnevna oralna primena kapecitabina *cinomolgus* majmunima i miševima dovelo je do toksičnog dejstva na gastrointestinalni, limfoidni i hematopoetski sistem, što je tipično za fluoropirimidine. Ove toksičnosti su bile reverzibilne. Toksičnost kože, koja se odlikuje degenerativnim/ regresivnim promenama, zabeležena je sa kapecitabinom. Kapecitabin nije imao toksično dejstvo na jetru i CNS. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produženje intervala PR- i QT) bilo je merljivo kod *cinomolgus* majmuna po intravenske primene (100 mg/kg), ali ne i nakon ponovljene oralne doze (1379 mg/m<sup>2</sup>/dan).

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

Tokom standardnog ispitivanja dejstva na fertilitet, primećen je smanjen fertilitet ženki miševa koje su primale kapecitabin. Međutim, ovo dejstvo je bilo reverzibilno po periodu bez primanja leka. Uz to, tokom ispitivanja koje je trajalo 13 nedelja, atrofične i degenerativne promene pojavile su se na reproduktivnim organima mužjaka miševa. Međutim, i ova dejstva su bila reverzibilna nakon određenog period neuzimanja leka (videti odeljak 4.6).

U ispitivanjima embriotoksičnosti i teratogenosti kod miševa, primećeno je dozno srazmerno povećanje fetalne resorpcije i teratogenosti. Kod majmuna, pobačaji i embrioletalnost zabeleženi 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 analogima nukleozida (t.j. 5-FU), kapecitabin je imao klastogeno dejstvo na humane limfocite (*in vitro*), a pozitivan trend je zabeležen i kod miševa u mikronukleusnom testu koštane srži (*in vivo*).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

Kroskarmeloza-natrijum (E466);  
Celuloza, mikrokristalna (E460);  
Hipromeloza (E464);  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

*Film obloga tablete:*

Hipromeloza (E464);  
Titan-dioksid (E171);  
Talk (E553);  
Makrogol 400;  
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172);  
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Xalvobin 500 mg*

Unutrašnje pakovanje: Al/PVC/PVDC ili Al/PVC/PE/PVDC blister u kome se nalazi 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 12 blistera (ukupno 120 film tableta) i

Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

ALVOGEN PHARMA D.O.O.,

Barice, Plandište, Pašnjačka bb.

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj dozvole: *Xalvobin, 500 mg, 12 x 10 film tableta:* 515-01-01284-18-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: *Xalvobin, 500 mg, 12 x 10 film tableta*: 04.07.2013.  
Datum prve dozvole: *Xalvobin, 500 mg, 12 x 10 film tableta*: 26.02.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2019.