

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Kapetral, 150 mg, film tablete
Kapetral, 500 mg, film tablete

INN: kapecitabin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kapetral, 150 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 150 mg kapecitabina.

Kapetral, 500 mg, film tablete:
Jedna film tableta sadrži 500 mg kapecitabina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Kapetral, 150 mg, film tablete: ovalne film tablete svetloružičaste boje (svetla boja breskve) sa utisnutom oznakom „150” na jednoj strani, približnih dimenzija 11,4 mm x 5,9 mm.

Kapetral, 500 mg, film tablete: duguljaste film tablete, oblika kapsule, ružičaste boje (boja breskve) sa utisnutom oznakom „500” na jednoj strani, približnih dimenzija 17,1 mm x 8,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Kapetral je indikovano:

- za adjuvantnu terapiju pacijenata nakon operacije stadijuma III (*Dukes*-ov stadijum C) kancera debelog creva (videti odeljak 5.1);
- za terapiju metastatskog kolorektalnog kancera (videti odeljak 5.1);
- za prvu liniju terapije uznapredovalog kancera želuca u kombinaciji sa terapijskim režimima na bazi platine (videti odeljak 5.1).
- u kombinaciji sa docetakselom (videti odeljak 5.1) za terapiju pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim kancerom dojke nakon neuspeha citotoksične hemioterapije. Prethodna terapija bi trebalo da je uključila antraciklin.
- kao monoterapija za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim kancerom dojke nakon neuspeha hemioterapijskog protokola koji se sastoji od primene taksana i terapijskog režima koji sadrži antracikline ili za koje dalja terapija antraciklinom nije indikovana.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Kapetral treba da propisuje samo lekar specijalista koji ima iskustva sa primenom anti-neoplastičnih lekova.

Preporučuje se pažljivo praćenje svih pacijenata tokom prvog ciklusa terapije.

Terapiju treba prekinuti ako se primeti progresija bolesti ili netolerantna toksičnost. Izračunavanja standardne doze i smanjene doze u odnosu na površinu tela prikazana su u Tabeli 1 za početnu dozu leka Kapetral od 1250 mg/m² i u Tabeli 2 za početnu dozu leka od 1000 mg/m².

Doziranje

Preporučeno doziranje (videti odeljak 5.1):

Monoterapija

Kancer kolona, kolorektalni kancer, kancer dojke

Kada se daje kao monoterapija, preporučena početna doza kapecitabina kod adjuvantne terapije kancera kolona, za terapiju metastatskog kolorektalnog kancera ili lokalno uznapredovalog ili metastatskog kancera dojke iznosi 1250 mg/m² i daje se dva puta na dan (ujutru i uveče; što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 2500 mg/m²) tokom 14 dana nakon čega sledi period od 7 dana pauze. Adjuvantna terapija kod pacijenata sa kancerom kolona trećeg stadijuma preporučuje se u ukupnom trajanju od 6 meseci.

Kombinovana terapija

Kancer kolona, kolorektalni kancer i kancer želuca

Kod kombinovane terapije, preporučena početna doza kapecitabina treba da se smanji na 800-1000 mg/m² kada se daje dva puta dnevno tokom 14 dana nakon čega sledi period od 7 dana pauze, ili na 625 mg/m² dva puta dnevno kada se daje kontinuirano (videti odeljak 5.1). Kod kombinovane terapije sa irinotekanom, preporučena početna doza je 800 mg/m² kada se primenjuje dva puta dnevno tokom 14 dana nakon čega sledi period od 7 dana pauze kombinovano sa irinotekanom u dozi od 200 mg/m² 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, kao i protiv povraćanja, u skladu sa Sažetkom karakteristika leka za cisplatin. Preporučuje se premedikacija antiemeticima u skladu sa Sažetkom karakteristika leka za oksaliplatin za pacijente koji primaju kombinaciju kapecitabina i oksaliplatina. Adjuvantna terapija za pacijente sa III stadijumom kancera kolona preporučuje se u trajanju od 6 meseci.

Kancer dojke

U kombinaciji sa docetakselom, preporučena početna doza kapecitabina za lečenje metastatskog kancera dojke iznosi 1250 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana nakon čega sledi period od 7 dana pauze, u kombinaciji sa 75 mg/m² docetaksela u vidu jednosatne intravenske infuzije na svake 3 nedelje. Premedikacija oralnim kortikosteroidima kao što je deksametazon u skladu sa Sažetkom karakteristika leka za docetaksel treba da se započne pre primene docetaksela kod pacijenata koji primaju kombinaciju kapecitabina i docetaksela.

Preračun doze leka Kapetral

Tabela 1. Izračunavanje standardne i smanjene doze kapecitabina u skladu sa površinom tela, za početnu dozu kapecitabina od 1250 mg/m²

	Dozni nivo 1250 mg/m ² (dva puta dnevno)				
	Puna doza, 1250 mg/m ²	Broj tableta od 150 mg i/ili 500 mg po svakom uzimanju leka (lek se uzima ujutru i uveče)		Smanjena doza (75%) 950 mg/m ²	Smanjena doza (50%) 625 mg/m ²
Površina tela (m ²)	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 kapecitabina u skladu sa površinom tela, za početnu dozu kapecitabina od 1000 mg/m²

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

Podešavanja doze tokom terapije

Opšti principi

Toksičnost izazvana primenom kapecitabina može da se reguliše simptomatskom terapijom i/ili izmenom doze (privremeni 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 ugrožavajuće po život, npr. alopecija, izmenjeni osećaj ukusa, promene na noktima, terapija se može nastaviti sa istom dozom bez smanjivanja ili prekida. Pacijenti koji uzimaju kapecitabin treba da budu obavešteni da terapiju treba odmah prekinuti ako se pojave znaci umerene ili teže toksičnosti. Doze kapecitabina koje su propuštene zbog toksičnosti se ne nadoknađuju. U nastavku su date preporučene izmene doze zbog toksičnosti:

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

Stepen toksičnosti*	Promene doze tokom terapijskog ciklusa	Prilagođavanje doze za naredni ciklus/dozu (% početne doze)
• <i>Gradus 1</i>	Održati dozni nivo	Održati dozni nivo
• <i>Gradus 2</i>		
Prva pojava	Privremeno prekinuti dok se toksičnost ne povuče do gradusa 0-1	100%
Druga pojava		75%
Treća pojava		50%
Četvrta pojava	Trajno prekinuti terapiju	Nije primenljivo
• <i>Gradus 3</i>		
Prva pojava	Privremeno prekinuti dok se toksičnost ne povuče do gradusa 0-1	75%
Druga pojava		50%

Treća pojava	Trajno prekinuti terapiju	Nije primenljivo
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Gradus 4</i> 		
Prva pojava	Trajno prekinuti terapiju <i>ili</i> Ako lekar smatra da je u najboljem interesu pacijenta da se nastavi, privremeno prekinuti dok se povuče do gradusa 0-1	50%
Druga pojava	Trajno prekinuti terapiju	Nije primenljivo

*Po Nacionalnom institutu za rak Kanadske Grupe za klinička ispitivanja (engl. *National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group*, NCIC CTG) korišćeni su uobičajeni kriterijumi toksičnosti (verzija 1) ili Zajednički terminološki kriterijumi za neželjene događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) programa procene kancerske terapije Američkog nacionalnog instituta za rak, verzija 4.0. Za sindrom šaka-stopalo i hiperbilirubinemiju videti odeljak 4.4.

Hematologija

Pacijenti kod kojih je broj neutrofila pre početka terapije $<1,5 \times 10^9/L$ i/ili broj trombocita $<100 \times 10^9/L$ ne treba da primaju kapecitabin. Ako neplanirana laboratorijska procena tokom terapijskog ciklusa pokaže da broj neutrofila bude manji od $1,0 \times 10^9/L$ ili broj trombocita bude manji od $75 \times 10^9/L$, terapiju kapecitabinom treba privremeno 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 prethodnom 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), onda primenu kombinovane terapije treba odložiti sve dok se ne steknu uslovi za ponovno korišćenje svih lekova.

Tokom terapijskog ciklusa za one toksičnosti za koje ordinirajući lekar ne smatra da su povezane sa kapecitabinom, terapiju kapecitabinom treba nastaviti, a dozu drugog leka prilagoditi u skladu sa odgovarajućim Uputstvima za propisivanje leka.

Ako drugi lek(ovi) moraju da budu ukinuti trajno, terapija kapecitabinom se može nastaviti kada se ispune uslovi za ponovno uvođenje kapecitabina.

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

Izmene doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin koristi kontinuirano u kombinaciji sa drugim lekovima

Izmene doze zbog toksičnosti kada se kapecitabin koristi kontinuirano u kombinaciji sa drugim lekovima treba vršiti u skladu sa prethodnom tabelom 3 za kapecitabin, i u skladu sa odgovarajućim Sažetkom karakteristika leka za drugi lek (druge lekove).

Podešavanje doziranja za posebne grupe pacijenata

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o bezbednosti i efikasnosti primene ovog leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre na osnovu čega se preporučilo prilagođavanje doze. Nema dostupnih informacija o oštećenju funkcije jetre izazvanom cirozom ili hepatitisom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kapecitabin je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min [engl. *Cockcroft-Gault*] pre početka terapije). Incidenca neželjenih reakcija gradusa 3 ili 4 kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-50 mL/min pre početka terapije) povećana je u odnosu na ukupnu populaciju. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega pre početka terapije, preporučuje se smanjenje doze na 75% od početne doze od 1250 mg/m². Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega pre početka terapije, nije potrebno smanjenje doze ako se počinje sa dozom od 1000 mg/m². Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 51-80 mL/min pre početka terapije) ne preporučuje se podešavanje početne doze. Pažljivo praćenje i hitan privremeni prekid terapije se preporučuju ako se kod pacijenta tokom terapije pojavi neželjeni događaj gradusa 2, 3 ili 4, i nakon toga se vrši prilagođavanje doze kako je navedeno u prethodnoj tabeli 3. Ako se izračunate vrednosti klirensa kreatinina smanji tokom terapije na vrednost ispod 30 mL/min, primenu leka Kapetral treba obustaviti. Ove preporuke za prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega odnose se i na monoterapiju i na kombinovanu terapiju (videti takođe odeljak „Stariji pacijenti“ u nastavku).

Pacijenti starijeg životnog doba

Tokom monoterapije kapecitabinom, nije potrebno prilagođavanje početne doze. Međutim, neželjene reakcije gradusa 3 ili 4 koje su dovedene u vezu sa terapijom, bile su češće kod pacijenata starosti ≥60 godina u odnosu na mlađe pacijente.

Kada se kapecitabin primenjivao u kombinaciji sa drugim lekovima, kod starijih pacijenata (starosti 65 i više godina) se, u odnosu na mlađe pacijente, javlja više neželjenih reakcija gradusa 3 i 4, uključujući i one koje su dovodile do obustave primene leka. Savetuje se pažljivo praćenje pacijenata starosti ≥60 godina.

- *U kombinaciji sa docetakselom:* zabeležene su povećana incidenca neželjenih reakcija gradusa 3 ili 4 koje su dovedene u vezu sa terapijom i ozbiljnih neželjenih reakcija koje su dovedene u vezu sa terapijom, kod pacijenata ≥ 60 godina starosti (videti odeljak 5.1). Za pacijente starosti ≥ 60 godina preporučuje se smanjenje početne doze kapecitabina na 75% (950 mg/m² dva puta dnevno). Ako se ne primeti nikakva toksičnost kod pacijenata starosti ≥ 60 godina starosti koji se leče smanjenom početnom dozom kapecitabina u kombinaciji sa docetakselom, doza kapecitabina se može oprezno povećati do 1250 mg/m² dva puta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantnih podataka o primeni kapecitabina kod pedijatrijske populacije u lečenju kancera kolona, kolorektalnog kancera, kancera želuca i kancera dojke.

Način primene

Film tabletu leka Kapetral treba progutati cele sa vodom u roku od 30 minuta nakon obroka. Tablete leka Kapetral se ne smeju mrviti niti lomiti.

4.3. Kontraindikacije

- pojava prethodnih teških i neočekivanih reakcija na terapiju fluoropirimidinom;
- 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 <30 mL/min);
- skorija ili istovremena primena brivudina (videti odeljak 4.4 i 4.5 za interakcije sa drugim lekovima);

- ako postoje kontraindikacije na bilo koji od lekova koji se primenjuju u kombinovanom režimu, takav lek se ne sme primenjivati.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Toksičnosti koje ograničavaju dozu

U toksičnosti koje ograničavaju dozu spadaju dijareja, abdominalni bol, mučnina, stomatitis i sindrom šaka-stopalo (kožna reakcija šaka-stopalo, palmarno-plantarna eritrodizesteziya). Većina neželjenih reakcija je reverzibilna i ne zahteva trajni prekid terapije, iako se može desiti da treba privremeno prekinuti terapiju ili smanjiti dozu.

Dijareja

Pacijente sa teškom dijarejom treba pažljivo pratiti, i davati im tečnosti i elektrolite u cilju nadoknade ako dođe do dehidracije. 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 pojave noćnih stolica, a dijareja gradusa 3 kao povećanje broja stolica na 7 do 9 dnevno ili inkontinencija i malapsorpcija. Dijareja gradusa 4 je povećanje broja stolica na ≥ 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 sa već ugroženom bubrežnom funkcijom, ili kada se kapecitabin daje istovremeno sa poznatim nefrotoksičnim lekovima. Akutna bubrežna insuficijencija, kao posledica dehidracije može biti potencijalno fatalna. Ako dođe do dehidracije gradusa 2 (ili još teže) terapiju kapecitabinom treba odmah privremeno prekinuti i lečiti dehidraciju. Terapija se ne sme ponovo započinjati dok se pacijent ne rehidrira i svi precipitirajući uzroci koriguju ili kontrolišu. Primenjene izmene doze treba da budu po potrebi one koje se primenjuju kod precipitirajućih neželjenih događaja (videti odeljak 4.2).

Sindrom šaka-stopalo

Sindrom šaka-stopalo je poznat i kao kožna reakcija šaka-stopalo ili palmarno-plantarna eritrodizesteziya ili hemioterapijski izazvan akralni eritem. Sindrom šaka-stopalo gradusa 1 definiše se kao utrnulost, dizesteziya/parestezija, peckanje, bezbolni otok ili eritem šaka i/ili stopala i/ili neprijatnost koja ne utiče na uobičajene (normalne) aktivnosti pacijenta.

Sindrom šaka-stopalo gradusa 2 definiše se kao bolni eritem i oticanje šaka i/ili stopala i/ili neprijatnost koja utiče na aktivnosti pacijenta u njegovom svakodnevnom životu. Sindrom šaka-stopalo gradusa 3 karakterišu vlažna deskvamacija, ulceracija, pojava plikova i jak bol u šakama i/ili stopalima i/ili teška neprijatnost koja pacijenta onemogućava da radi ili obavlja aktivnosti u njegovom svakodnevnom životu. Perzistentan ili težak sindrom šaka-stopalo (gradusa 2 i većeg) može eventualno dovesti do gubitka otisaka prstiju što može imati uticaja na identifikaciju pacijenta. Ako dođe do pojave sindroma šaka-stopalo gradusa 2 ili 3, treba privremeno obustaviti davanje kapecitabina dok se sindrom ne povuče ili ne smanji do intenziteta gradusa 1. Kada se pojavi sindrom šaka-stopalo gradusa 3, naredne doze kapecitabina treba smanjiti. Kada se koriste kapecitabin i cisplatin u kombinaciji, upotreba vitamina B₆ (piridoksin) se ne preporučuje za simptomatsku ili sekundarnu profilaktičku terapiju sindroma šaka-stopalo zbog objavljenih izveštaja da to može smanjiti efikasnost cisplatina. Pojedini dokazi ukazuju da je dekspanthenol efektivan u profilaksi sindroma šaka-stopalo kod pacijenata lečenih kapecitabinom.

Kardiotoksičnost

Kardiotoksičnost je povezana sa terapijom fluoropirimidinom, i uključivala je infarkt miokarda, anginu pektoris, aritmije, kardiogeni šok, iznenadnu smrt i elektrokardiografske promene (uključujući veoma retke slučajeve produženja QT intervala). Ove neželjene reakcije mogu biti češće kod pacijenata s prethodnom istorijom koronarne arterijske bolesti. Kod pacijenata koji su primali kapecitabin zabeležene su pojave srčanih aritmija (uključujući ventrikularnu fibrilaciju, *torsade de pointes* i bradikardiju), angine pektoris,

infarkta miokarda, srčane insuficijencije i kardiomiopatije. Posebno se mora biti oprezan kod pacijenata koji su imali značajnije srčano oboljenje, aritmije i anginu pektoris u anamnezi (videti odeljak 4.8).

Hipo- ili hiperkalcemija

Hipo- ili hiperkalcemija su zabeleženi tokom terapije kapecitabinom. Oprez je neophodan kod pacijenata koji su već imali hipo- ili hiperkalcemiju (videti odeljak 4.8).

Oboljenje centralnog ili perifernog nervnog sistema

Oprez je neophodan kod pacijenata sa oboljenjem centralnog ili perifernog nervnog sistema, npr. metastazama na mozgu ili neuropatijom (videti odeljak 4.8).

Dijabetes melitus ili poremećaji elektrolita

Oprez je neophodan kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili poremećajima elektrolita, jer se oni mogu pogoršati tokom terapije kapecitabinom.

Antikoagulantna terapija derivatima kumarina

U jednom ispitivanju interakcije kapecitabina 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 paralelno primaju kapecitabin i oralne antikoagulanse, derivate kumarina, treba pažljivo pratiti antikoagulacioni odgovor (INR ili protrombinsko vreme) i po tome prilagoditi dozu antikoagulansa (videti odeljak 4.5).

Brivudin

Brivudin se ne sme primenjivati istovremeno sa kapecitabinom. Prijavljeni su smrtni slučajevi nakon interakcije ovih lekova. Nakon završetka terapije brivudinom mora da protekne najmanje 4 nedelje do početka terapije kapecitabinom. 24 sata nakon primene poslednje doze kapecitabina moguće je započeti terapiju brivudinom (videti odeljke 4.3 i 4.5). Ukoliko dođe do slučajne primene brivudina pacijentima koji su na terapiji kapecitabinom, potrebno je sprovesti efektivne mere kako bi se smanjila toksičnost kapecitabina. Preporučuje se hitna hospitalizacija. Potrebno je preduzeti sve mere kako bi se sprečile sistemske infekcije i dehidracija.

Oštećenje funkcije jetre

Zbog odsustva podataka o bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, korišćenje kapecitabina treba pažljivo pratiti kod pacijenata s blagom do umerenom hepatičkom disfunkcijom, nezavisno od prisustva ili odsustva metastaza na jetri. Davanje kapecitabina treba privremeno prekinuti ako dođe do terapijom izazvanog povećanja bilirubina koje je 3,0 puta veće od gornje granice normalnih vrednosti (engl. *Upper limit of Normal*, ULN) ili ako dođe do terapijom izazvanog povećanja hepatičkih aminotransferaza (ALT, AST) koje je 2,5 puta veće od ULN. Monoterapija kapecitabinom može se ponovo započeti kada se bilirubin smanji na $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ ili se hepatičke aminotransferaze smanje na $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Nedostatak dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD)

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

Pacijenti, kod kojih je aktivnost DPD enzima (koji učestvuje u degradaciji fluorouracila) mala ili potpuno odsutna, imaju povećan rizik za ozbiljne, po život ugrožavajuće ili fatalne neželjene reakcije uzrokovane fluorouracilom. Iako nedostatak DPD enzima ne može biti precizno ustanovljen, poznato je da pacijenti sa određenim homozigotnim ili određenim složenim heterozigotnim mutacijama na *DPYD* genskom lokusu (npr. varijantama *DPYD*2A*, c.1679T>G, c.2846A>T i c.1236G>A/HapB3) što može izazvati potpuno ili

skoro potpuno odsustvo DPD enzimske aktivnosti (ustanovljeno iz laboratorijskih testova), imaju najveći rizik za po život ugrožavajuću ili fatalnu toksičnost i ne bi trebalo da budu na terapiji lekom Kapetral (videti odeljak 4.3). Do sada nije ustanovljena bezbedna doza za pacijente sa potpunim odsustvom DPD aktivnosti.

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

Učestalost heterozigotnog genotipa *DPYD*2A* u genu *DYPD* kod pacijenata bele rase iznosi približno 1 %, učestalost varijante c.2846A>T je 1,1 %, varijante c.1236G>A/HapB3 je 2,6-6,3 %, a varijante c.1679T>G je 0,07 % do 0,1 %. Preporučuje se genotipizacija tih alela u cilju identifikovanja pacijenata s povećanim rizikom od teške toksičnosti. Podaci o učestalosti ovih varijanti *DPYD* gena u drugim populacijama, osim bele rase, su ograničeni. Ne može se isključiti da i druge retke varijante takođe mogu biti povezane sa povećanim rizikom od teške toksičnosti.

Pacijenti sa parcijalnim nedostatkom DPD enzima (kao što su oni sa heterozigotnim mutacijama na *DPYD* genu) i u slučaju kada se smatra da koristi od primene leka Kapetral premašuju rizike (uzimajući u obzir pogodnost primene alternativnog ne-fluoropirimidinskog hemioterapeutskog režima), potrebno je da budu lečeni sa posebnom pažnjom i uz čest monitoring sa podešavanjem doze prema toksičnosti. Može se razmotriti mogućnost smanjenja početne doze kod ovih pacijenata, kako bi se izbegla pojava ozbiljne toksičnosti. Nema dovoljno podataka za preporuku specifične doze pacijentima sa parcijalnom aktivnošću DPD enzima, izmerenim specifičnim laboratorijskim testom. Zabeleženo je da varijante *DPYD*2A* i c.1679T>G dovode do većeg smanjenja enzimske aktivnosti u odnosu na druge varijante, uz veći rizik od neželjenih efekata. Trenutno nisu poznate posledice smanjenja doze na efikasnost terapije. Stoga, ukoliko nema ozbiljne toksičnosti, doza leka se može povećati uz pažljiv nadzor pacijenta.

Kod pacijenata sa negativnim nalazima na prethodno navedene alele ipak može biti prisutan rizik od teških neželjenih događaja.

Kod pacijenata sa neprepoznom DPD deficijencijom koji su na terapiji kapecitabinom, kao i kod onih pacijenata sa negativnim nalazima na specifične *DPYD* varijante, mogu se javiti životno ugrožavajući toksični efekti koji se manifestuju kao akutno predoziranje (videti odeljak 4.9). U slučaju akutne toksičnosti gradusa 2-4, terapija se mora odmah prekinuti. Trajni prekid terapije treba razmotriti na osnovu kliničke procene početka, trajanja i težine uočenih toksičnosti.

Oftalmološke komplikacije

Pacijente bi trebalo pažljivo pratiti u pogledu oftalmoloških komplikacija kao što su keratitis i poremećaji rožnjače, naročito ukoliko su imali poremećaje oka u anamnezi. Terapiju poremećaja oka treba započeti u skladu sa kliničkim preporukama.

Teške kožne reakcije

Lek Kapetral može da izazove teške kožne reakcije kao što su *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza. Lek Kapetral treba potpuno prekinuti kod pacijenata kod kojih se tokom lečenja pojavi teška kožna reakcija.

Tablete leka Kapetral se ne smeju mrviti niti lomiti. U slučaju izlaganja pacijenta ili negovatelja izmrvljenim tabletama leka Kapetral, može doći do pojave neželjenih reakcija na lek (videti odeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija rađena su samo kod odraslih.

Interakcije sa drugim lekovima

Brivudin

Opisana je klinički značajna interakcija između brivudina i fluoropirimidina (npr. kapecitabina, 5-fluorouracila, tegafura) koja je posledica inhibicije dihidropirimidin dehidrogenaze od strane brivudina. Ova interakcija, koja dovodi do pojačane toksičnosti fluoropirimidina, je potencijalno fatalna. Prema tome, brivudin se ne sme istovremeno primenjivati sa kapecitabinom (videti odeljke 4.3 i 4.4). Mora postojati barem četiri nedelje pauze između završetka terapije brivudinom i početka terapije kapecitabinom. Terapija brivudinom može započeti 24 sata nakon primene poslednje doze kapecitabina.

Supstrati citohroma P-450 izoenzima 2C9

Osim sa varfarinom, nisu sprovedene druge zvanične studije koje proučavaju interakcije između kapecitabina i drugih supstrata CYP2C9. Potrebno je obratiti pažnju kada se kapecitabin primenjuje istovremeno sa supstratima 2C9 (npr. fenitoinom). Videti takođe interakcije sa antikoagulansima derivatima kumarina u nastavku, i odeljak 4.4.

Antikoagulansi derivati kumarina

Izmenjeni parametri koagulacije i/ili krvarenja zabeleženi su kod pacijenata koji uzimaju kapecitabin istovremeno sa antikoagulansima koji su derivati kumarina kao što su varfarin i fenprokumon. Ove reakcije su se javljale nekoliko dana i do nekoliko meseci po započinjanju terapije kapecitabinom i, u nekoliko slučajeva, u roku od mesec dana po obustavi primene kapecitabina. U jednom kliničkom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, nakon primene pojedinačne doze od 20 mg varfarina, terapija kapecitabinom je povećala PIK S-varfarina za 57%, sa povećanjem vrednosti INR od 91%. Budući da metabolizam R-varfarina nije promenjen, ovi rezultati govore da kapecitabin suprimira delovanje izoenzima 2C9, ali nema dejstva na izoenzime 1A2 i 3A4. Kod pacijenata koji uzimaju antikoagulanse koji su derivati kumarina istovremeno sa kapecitabinom, treba pažljivo pratiti promene parametara koagulacije (PT ili INR) i u skladu sa tim prilagoditi dozu antikoagulansa.

Fenitoin

Povećane koncentracije fenitoina u plazmi koje dovode do simptoma intoksikacije fenitoinom zabeležene su u izolovanim slučajevima pri istovremenoj upotrebi fenitoina i kapecitabina. Pacijente koji primenjuju istovremeno fenitoin i kapecitabin treba pažljivo pratiti da se identifikuju porasti koncentracije fenitoina u plazmi.

Folinska kiselina/folna kiselina

Jedno ispitivanje kombinacije kapecitabina i folinske kiseline ukazalo je da folinska kiselina nema većeg uticaja na farmakokinetiku kapecitabina i njegovih metabolita. Međutim, folinska kiselina ima dejstvo na farmakodinamiku kapecitabina i njegova toksičnost može biti pojačana folinskom kiselinom: maksimalna tolerisana doza (MTD) samog kapecitabina kada se koristi intermitentni režim iznosi 3000 mg/m² na dan, dok je samo 2000 mg/m² na dan kada se kapecitabin kombinuje sa folinskom kiselinom (30 mg oralno dva puta dnevno). Povećana toksičnost može biti od značaja pri prelasku sa 5-FU/LV na režim kapecitabinom. Ovo takođe može biti od značaja u slučaju suplementacije folnom kiselinom kod deficijencije folata, zbog sličnosti između folinske i folne kiseline.

Antacidi

Ispitivano je dejstvo antacida na bazi aluminijum-hidroksida i magnezijum-hidroksida na farmakokinetiku kapecitabina. Zabeleženo je blago 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 mogućim smanjenjem efikasnosti 5-FU. Treba izbegavati istovremenu primenu alopurinola sa kapecitabinom.

Interferon alfa

MTD kapecitabina je iznosila 2000 mg/m² na dan kada je kombinovan sa interferonom alfa-2a (3 MIU/m² na dan) u poređenju sa 3000 mg/m² na dan kada se kapecitabin primenjuje sam.

Radioterapija

MTD kapecitabina kada se koristi sam u intermitentnom režimu iznosi 3000 mg/m² na dan, dok u kombinaciji sa radioterapijom u terapiji rektalnog kancera, MTD kapecitabina iznosi 2000 mg/m² na dan kada se primenjuje ili kontinuirana šema ili svakodnevno od ponedeljka do petka tokom šestonedelnog ciklusa radioterapije.

Oksaliplatin

Nisu zabeležene klinički značajne razlike u izloženosti kapecitabinu ili njegovim metabolitima, slobodnoj platini ili ukupnoj platini kada je kapecitabin primenjen u kombinaciji sa oksaliplatinom ili u kombinaciji sa oksaliplatinom i bevacizumabom.

Bevacizumab

Nije bilo klinički značajnog efekta 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 nakon obroka. Budući da su trenutni podaci o bezbednosti i efikasnosti bazirani na unošenju sa hranom, preporučuje se da se kapecitabin i uzima sa hranom. Uzimanje sa hranom smanjuje stepen resorpcije kapecitabina (videti odeljak 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću dok su na terapiji kapecitabinom. Ukoliko pacijentkinja zatrudni tokom terapije kapecitabinom, mora joj se objasniti potencijalna opasnost po fetus. Tokom terapije i 6 meseci nakon primene moraju se primenjivati efikasne mere kontracepcije.

Na osnovu nalaza o genotoksičnosti, pacijenti muškog pola koji imaju partnerke u reproduktivnom periodu moraju da koriste efikasnu metodu kontracepcije tokom trajanja terapije, kao i 3 meseca nakon primene poslednje doze kapecitabina.

Trudnoća

Nisu rađena ispitivanja sa upotrebom kapecitabina kod trudnica. Međutim, treba pretpostaviti da kapecitabin može da nanese štetu fetusu ako se daje trudnicama. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama, davanje kapecitabina dovelo je do embrioletalnosti i teratogenosti. Ovi nalazi su očekivana dejstva derivata fluoropirimidina. Kapecitabin je kontraindikovano tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se kapecitabin izlučuje u mleko žena dojilja. Nisu sprovedene studije u kojima bi se procenjivao uticaj kapecitabina na stvaranje mleka ili njegovo prisustvo u majčinom mleku. U mleku kod ženki miševa su nađene značajne količine kapecitabina i njegovih metabolita. Kako je potencijal za izazivanje štetnih efekata na odojče koje doji nepoznat, dojenje treba prekinuti za vreme trajanja terapije kapecitabinom, kao i 2 nedelje nakon primene poslednje doze.

Plodnost

Nema podataka o uticaju leka Kapetral na plodnost. Pivotalne studije sa kapecitabinom su uključivale žene u reproduktivnom periodu i muškarce samo ako bi se oni složili da koriste prihvatljiv način kontracepcije kako bi izbegli trudnoću tokom trajanja studije i tokom razumnog perioda nakon završetka studije.

Uočeni su uticaji na plodnost u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kapecitabin ima mali do umereni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kapecitabin može da izazove vrtoglavicu, zamor i mučninu.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupan bezbednosni profil kapecitabina zasnovan je na podacima od preko 3000 pacijenata lečenih kapecitabinom kao monoterapijom ili kapecitabinom u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim režimima u različitim indikacijama. Bezbednosni profili monoterapije kapecitabinom kod populacije pacijenata sa metastatskim kancerom dojke, metastatskim kolorektalnim kancerom i adjuvantnim kancerom kolona su uporedivi. Videti odeljak 5.1 za detalje o najvažnijim studijama, uključujući dizajn studija i glavne rezultate efikasnosti.

Najčešće prijavljene i/ili klinički značajne neželjene reakcije na lek (eng. *Adverse Drug Reaction*, ADR) povezane sa terapijom bile su gastrointestinalni poremećaji (naročito dijareja, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, stomatitis), sindrom šaka-stopalo (palmarno-plantarna eritrodizesteziya), zamor, astenija, anoreksija, kardiotsičnost, pogoršanje disfunkcije bubrega kod pacijenata sa već postojećom kompromitovanom funkcijom bubrega i tromboza/embolija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lek za koje su istraživači smatrali da mogu biti, ili su verovatno, ili jako malo 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 dejstava po učestalosti pojave: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva prikazana su po opadajućoj ozbiljnosti.

Kapecitabin monoterapija

U tabeli 4. prikazana su neželjena dejstva povezana sa primenom monoterapije kapecitabinom, a na osnovu objedinjene analize bezbednosnih podataka iz tri glavne 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 objedinjene analize.

Tabela 4. Rezime povezanih neželjenih reakcija na lek zabeleženih kod pacijenata koji su lečeni monoterapijom kapecitabina

Sistem organa	Veoma često <i>Svi gradusi</i>	Često <i>Svi gradusi</i>	Povremeno <i>Teške i/ili opasne po život (gradus 3-4) ili koje se smatraju medicinski relevantnim</i>	Retko/veoma retko (post-marketinška iskustva)
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	Infekcije herpes virusom, nazofaringitis, infekcije donjih disajnih puteva	Sepsa, infekcije urinarnog trakta, celulitis, tonzilitis, faringitis, oralna kandidijaza, grip, gastroenteritis, gljivična infekcija, infekcija, apsces zuba	
<i>Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</i>	-	-	Lipom	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	-	Neutropenija, anemija	Febrilna neutropenija, pancitopenija,	

			granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolitička anemija, povečanje INR (engl. <i>International normalised Ratio, INR</i>)/produženje protrombinskega 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, smanjeni libido	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	-	Glavobolja, letargija, vrtoglavica, parestezija, disgeuzija	Afazija, poremećaj pamćenja, ataksija, sinkopa, poremećaj ravnoteže, senzorni poremećaj, periferna neuropatija	Toksična leukoencefa lopatija (vrlo retko)
<i>Poremećaji oka</i>	-	Pojačano suzenje, konjuktivitis, iritacija oka	Smanjena oštrina vida, diplopija	Stenoza suznog kanala (retko), poremećaji rožnjače (retko), keratitis (retko), tačkasti keratitis (retko)
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	-	-	Vrtoglavica, bol u uhu	
<i>Kardiološki poremećaji</i>	-	-	Nestabilna angina, angina pectoris, ishemijski infarkt miokarda, 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	Tromboza dubokih vena, hipertenzija, petehijalna krvarenja, hipotenzija, naleti vrućine, hladnoća perifernih delova tela	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	-	Dispneja, krvarenje iz nosa, kašalj, rinoreja	Plućna embolija, pneumotoraks, hemoptiza (iskašljavanje krvi), astma, dispneja pri naporu	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja, povraćanje,	Gastrointestinalno	Intestinalna opstrukcija, ascites, enteritis,	

	mučnina, stomatitis, bol u stomaku	krvarenje, crevna konstipacija, bol u gornjem delu stomaka, dispepsija, nadutost, suva usta	gastritis, disfagija, bol u donjem delu stomaka, ezofagitis, nelagodnost u stomaku, gastroezofagealna refluksna bolest, kolitis, krv u stolici	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	-	Hiperbilirubinemija, poremećene vrednosti rezultata analize funkcije jetre	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	Kožni lupus eritematosus (retko), teške kožne reakcije kao što su <i>Stevens Johnson-ov</i> sindrom i toksična epidermalna nekroliza (vrlo retko) (videti odeljak 4.4)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	-	Bol u ekstremitetima, bol u leđima, artralgijska	Oticanje zglobova, bol u kostima, bolno lice, koštano-mišićna ukočenost, mišićna slabost	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	-	-	Hidronefroza, inkontinencija urina, hematurija, nokturija, povećana vrednost kreatinina u krvi	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	-	-	Vaginalna hemoragija	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Zamor, astenija	Pireksija, periferni edem, osećanje slabosti, bol u grudima	Edem, drhtavica/jeza, bolest slična gripu, ukočenost, povišena telesna temperatura	

** bazirano na post-marketinškom iskustvu, perzistentan ili težak sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske može na kraju dovesti do gubitka otisaka prstiju (videti odeljak 4.4).

Kapicitabin u kombinovanoj terapiji:

U Tabeli 5 prikazane su neželjene reakcije na lek povezane sa primenom kapecitabina u kombinaciji sa 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 najveće incidence zabeležene u bilo kojoj od glavnih kliničkih studija i dodate su jedino ukoliko se javljaju **pored onih** koje se viđaju sa kapecitabin monoterapijom ili se viđaju **sa većom učestalošću** nego kada se kapecitabin koristi kao monoterapija (videti tabelu 4). Povremene neželjene reakcije prijavljene na kapecitabin pri primeni kombinovane terapije su u saglasnosti sa neželjenim reakcijama prijavljenim za kapecitabin monoterapiju ili prijavljenim za monoterapiju sa drugim lekom na bazi kombinacije aktivnih supstanci (u literaturi i/ili odgovarajućem Sažetku karakteristika leka).

Neke od neželjenih reakcija su reakcije uobičajeno zabeležene na lek na bazi kombinacije aktivnih supstanci (npr. periferna senzorna neuropatija sa docetakselom ili oksaliplatinom, hipertenzija zabeležena sa bevacizumabom); ipak, egzacerbacija primenom kapecitabina ne može se isključiti.

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

Sistem organa	Veoma često <i>Svi gradusi</i>	Često <i>Svi gradusi</i>	Retko/ veoma retko (post-marketinška iskustva)
<i>Infekcije i infestacije</i>	-	Herpes zoster, infekcije urinarnog trakta, oralna kandidijaza, infekcije gornjih delova respiratornog trakta, rinitis, grip, [†] infekcija, oralni herpes	
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	[†] Neutropenija, [†] leukopenija, [†] anemija, [†] neutropenijska groznica, trombocitopenija	Depresija koštane srži [†] Febrilna neutropenija	
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	-	Preosetljivost	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Smanjenje apetita	Hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezija, hipokalcemija, hiperglikemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	-	Poremećaj spavanja, anksioznost	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Parestezija, dizestezijska, periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, disgeuzija, glavobolja	Neurotoksičnost, tremor, neuralgija, reakcija preosetljivosti, 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, oslabljen sluh	
<i>Kardiološki poremećaji</i>	-	Atrijalna fibrilacija, srčana ishemija/infarkt	
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Edem donjih	Crvenilo, hipotenzija,	

	ekstremiteta, hipertenzija, ⁺ embolija i tromboza	hipertenzivna kriza, napadi vrućine, flebitis	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Zapaljenje grla, dizestezijska ždrela	Štucanje, faringolaringealni bol, disfonija	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Konstipacija, dispepsija	Hemoragija u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, ulceracije u ustima, gastritis, abdominalna distenzija, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u ustima, disfagija, rektalna hemoragija, bol u donjem delu stomaka, oralna dizestezijska, oralna parestezijska, oralna hipostezijska, nelagodnost u stomaku	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	-	Poremećaji hepatske funkcije	
<i>Poremećaj kože i potkožnog tkiva</i>	Alopecija, poremećaji noktiju	Hiperhidroza, eritematozni raš, urtikarija, noćno znojenje	
<i>Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Mialgija, artralgijska, bol u ekstremitetima	Bol u vilici, grčevi u mišićima, trizmus, mišićna slabost	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	-	Hematurija, proteinurija, smanjenje renalnog klirensa kreatinina, dizurija (otežano mokrenje)	Akutna renalna insuficijencija kao posledica dehidracije (retko)
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Pireksija, slabost, ⁺ letargijska, nepodnošenje temperature	Zapaljenje sluzokože, bol u ekstremitetima, bol, drhtavica, bol u grudima, bolest slična gripu, ⁺ povišena telesna temperatura, reakcija povezana sa infuzijom, reakcija na mestu davanja injekcije, bol na mestu davanja infuzije, bol na mestu davanja injekcije	
<i>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	-	Kontuzija	

+ Za svaki poremećaj, učestalost javljanja procenjena je na osnovu neželjenih reakcija svih gradusa. 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 kojoj od velikih kombinovanih studija.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Sindrom šaka-stopalo (videti odeljak 4.4)

Pri primeni kapecitabina u dozi od 1250 mg/m² dva puta dnevno od prvog do 14. dana na svake 3 nedelje, učestalost od 53% do 60% sindroma šaka-stopalo svih gradusa uočena je u kliničkim studijama pri primeni monoterapije kapecitabinom (obuhvaćene su studije adjuvantne terapije kancera kolona, lečenja metastatskog kolorektalnog kancera, i kancera dojke), a učestalost od 63% uočena je kod pacijenata sa metastatskim kancerom dojke lečenih kombinovanom terapijom kapecitabin/docetaksel. Pri primeni kapecitabina u dozi od 1000 mg/m² dva puta dnevno od prvog do 14. dana na svake 3 nedelje, učestalost od 22% do 30% sindroma šaka-stopalo svih gradusa uočena je pri primeni kombinovane terapije sa kapecitabinom.

Meta-analiza podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata lečenih monoterapijom kapecitabina ili kapecitabinom u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim režimima u različitim indikacijama (kancer kolona, kolorektuma, želuca i dojke) pokazala je da se sindrom šaka-stopalo (svih gradusa) javio kod 2066 (43%) pacijenata nakon medijane vremena od 239 dana [95% CI 201, 288] nakon početka terapije kapecitabinom. U svim studijama zajedno, sledeće kovarijante bile su statistički značajno povezane sa povećanim rizikom od nastanka sindroma šaka-stopalo: povećanje početne doze kapecitabina (gram), smanjenje kumulativne doze kapecitabina (0,1*kg), povećanje intenziteta relativne doze tokom prvih šest nedelja, produženje trajanja lečenja u studiji (nedelje), povećanje godina starosti (za po 10 godina), ženski pol, dobar ECOG status na uključenju u studiju (0 prema ≥1).

Dijareja (videti odeljak 4.4)

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

Rezultati meta-analize podataka iz 14 kliničkih studija sa preko 4700 pacijenata lečenih kapecitabinom pokazali su da su u svim analiziranim studijama zajedno sledeće kovarijante statistički značajno povezane sa povećanim rizikom od nastanka dijareje: povećanje početne doze kapecitabina (gram), produženje trajanja lečenja u studiji (nedelje), povećanje godina starosti (za po 10 godina) i ženski pol. Sledeće kovarijante bile su statistički značajno povezane sa smanjenjem rizika od nastanka dijareje: povećanje kumulativne doze kapecitabina (0,1*kg) i povećanje intenziteta relativne doze tokom prvih šest nedelja.

Kardiotoksičnost (videti odeljak 4.4)

Osim neželjenih reakcija opisanih u tabelama 4 i 5, sledeće neželjene reakcije sa incidencom manjom od 0,1% bile su povezane sa upotrebom kapecitabin monoterapije, na osnovu objedinjene analize podataka o kliničkoj bezbednosti iz 7 kliničkih studija sa 949 pacijenata (2 kliničke studije faze III i 5 studija faze II u metastatskom kolorektalnom i metastatskom kancerom dojke): kardiomiopatija, srčana insuficijencija, iznenadna smrt i ventrikularne ekstrasistole.

Encefalopatija

Osim neželjenih reakcija opisanih u tabelama 4 i 5, a na osnovu prethodno navedene zbirne analize podataka o kliničkoj bezbednosti iz 7 kliničkih studija, encefalopatija je takođe bila povezana sa primenom monoterapije kapecitabinom sa incidencom manjom od 0,1%.

Izlaganje izmrvljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina

Prilikom izlaganja izmrvljenim ili prelomljenim tabletama kapecitabina, prijavljena su sledeća neželjena dejstva: iritacija oka, oticanje oka, osip kože, glavobolja, parestezija, dijareja, mučnina, iritacija želuca i povraćanje.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (videti odeljak 4.2)

Analiza bezbednosnih podataka kod pacijenata starosti ≥ 60 godina lečenih monoterapijom kapecitabina i analiza podataka pacijenata lečenih kombinovanom terapijom kapecitabinom i docetakselom pokazala je povećanje incidence neželjenih reakcija na terapiju gradusa 3 i 4, i ozbiljnih neželjenih reakcija na terapiju u poređenju sa pacijentima starosti <60 godina. Pacijenti starosti ≥ 60 godina lečeni kombinacijom 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 studijama zajedno povećanje godina starosti (za po 10 godina) bilo statistički značajno povezano sa povećanim rizikom od pojave sindroma šaka-stopalo i dijareje, i sa smanjenim rizikom od razvoja neutropenije.

Pol

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.2)

Analiza bezbednosnih podataka kod pacijenata lečenih kapecitabinom kao monoterapijom (kolorektalni kancer), koji su imali oštećenje bubrega pre početka terapije, pokazala je povećanje incidence nastanka neželjenih reakcija gradusa 3 i 4 povezanih sa primenom terapije, u poređenju sa pacijentima koji su imali očuvanu bubrežnu funkciju (36% kod pacijenata bez oštećenja funkcije bubrega $n=268$, u poređenju sa 41% kod pacijenata sa blagim oštećenjem $n=257$ i 54% kod pacijenata sa umerenim oštećenjem $n=59$, redom) (videti odeljak 5.2). Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ispoljili su povećan stepen smanjenja doze (44%) u odnosu na 33% i 32% kod pacijenata bez ili sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, kao i povećanje ranijih prekida terapije (21% prekida terapije tokom prva dva ciklusa) u odnosu na 5% i 8% kod pacijenata bez ili sa blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Manifestacije akutnog predoziranja uključuju: mučninu, povraćanje, dijareju, mukozitis, gastrointestinalnu iritaciju i krvarenje, depresiju koštane srži. Medicinsko lečenje predoziranja treba da obuhvati uobičajene terapijske i potporne medicinske intervencije koje imaju za cilj da koriguju ispoljene kliničke manifestacije i sprečavanje njihovih eventualnih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antimetaboliti; analozi pirimidina
ATC šifra: L01BC06

Kapecitabin je necitotoksični fluoropirimidinski karbamat koji funkcioniše kao oralno primenjen prekursor citotoksičnog 5-fluorouracila (5-FU). Kapecitabin se aktivira preko nekoliko enzimskih koraka (videti odeljak 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 obično u nižim nivoima. U ksenograft modelima humanog kancera kapecitabin je pokazao sinergističko dejstvo u kombinaciji sa docetakselom, što može biti posledica ushodne regulacije timidin-fosforilaze docetakselom.

Postoje dokazi da metabolizam 5-FU u anaboličkom putu blokira reakciju metilacije deoksiuridilne kiseline u timidilnu kiselinu, na taj način utičući na sintezu deoksiribonukleinske kiseline (DNK). Inkorporacija 5-FU takođe dovodi i do inhibicije RNK i sinteze proteina. Budući da su DNK i RNK esencijalni za ćelijsku deobu i rast, dejstvo 5-FU može da dovede do timidinske deficijencije koja izaziva neuravnoteženi rast i smrt ćelije. Dejstvo deprivacije DNK i RNK najizraženije je na onim ćelijama koje se brže razmnožavaju i koje brže metabolišu 5-FU.

Kancer kolona i kolorektalni kancer

Monoterapija kapecitabinom u adjuvantnom lečenju kancera kolona

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III kod pacijenata sa stadijumom III (*Dukes-ov* stadijum C) kancera debelog creva podržava upotrebu kapecitabina kao adjuvantne terapije za lečenje pacijenata sa kancerom kolona (Studija XACT; M66001). U ovom ispitivanju, 1987 pacijenata je nasumično podeljeno u grupe, jednu koja je primala terapiju kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno u trajanju od 2 nedelje nakon čega sledi nedelju dana pauze, kao tronedeljni ciklus u toku 24 nedelje) ili drugu, koja je primala 5-FU i leukovorin (LV) (režim klinike *Mayo*: 20 mg/m² leukovorina IV praćeno 425 mg/m² intravenskim bolusom 5-FU, od prvog do petog dana, svakih 28 dana u trajanju od 24 nedelje). Kapecitabin je bio bar ekvivalentan intravenski primenjenom 5-FU/LV u pogledu trajanja preživljavanja bez bolesti u populacijama u ovom protokolu (*hazard ratio* (HR) 0,92; 95% CI 0,80-1,06). U celoj randomizovanoj populaciji, testovi za razliku između kapecitabina i 5-FU/LV kada se radi o preživljavanju bez bolesti i ukupnom preživljavanju pokazali su da su vrednosti *hazard ratio* od 0,88 (95% CI 0,77 – 1,01; p=0,068) i 0,86 (95% CI 0,74 – 1,01; p=0,060), redom. Medijana vremena praćenja u trenutku analize iznosila je 6,9 godina. U prethodno planiranoj multivarijantnoj *Cox* analizi, pokazana je superiornost kapecitabina u poređenju sa bolusom 5-FU/LV. Za uključivanje u ovaj model sledeći faktori su bili prethodno određeni za plan statističke analize: godine starosti, vreme od operacije do randomizacije, pol, nivoi CEA pre početka terapije (bazalni nivo), limfni čvorovi pre ispitivane terapije, i država. U ukupnoj randomizovanoj populaciji 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 kancera kolona

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije treće faze kod pacijenata sa stadijumom III (*Dukes-ov* stadijum C) kancera kolona podržavaju upotrebu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom (XELOX) za adjuvantno lečenje pacijenata sa kancerom kolona (studija NO16968). U ovoj studiji, 944 pacijenta je randomizovano da prima kapecitabin u tronedeljnim ciklusima tokom 24 nedelje (1000 mg/m² dva puta dnevno 2 nedelje, nakon čega sledi nedelju dana pauze) u kombinaciji sa oksaliplatinom (130 mg/m² intravenska infuzija tokom dva sata prvog dana svake tri nedelje); druga grupa od 942 pacijenta je randomizovana da prima bolus 5-FU i leukovorin. U primarnoj analizi za preživljavanja bez bolesti (eng. *disease free survival*, DFS) u ITT populaciji pacijenata koji su primili bar jednu dozu terapije (eng. *intent-to-treat*, ITT), XELOX se pokazao značajno superiornijim u odnosu na 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Trogodišnji DFS je iznosio 71% za XELOX prema 67% za 5-FU/LV. Analiza sekundarnog cilja, preživljavanje bez relapsa (eng. *recurrence free survival*, RFS), podržava ove rezultate sa vrednošću HR 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) za XELOX u odnosu na 5-FU/LV. XELOX je pokazao trend prema superiornijem ukupnom preživljavanju sa vrednošću HR 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486) što znači smanjenje rizika od smrti za 13%. Stopa petogodišnjeg ukupnog preživljavanja je bila 78% za XELOX prema 74% za 5-FU/LV. Podaci o efikasnosti su bazirani na osnovu

medijane vremena praćenja od 59 meseci za ukupno preživljavanje (eng. OS) i 57 meseci za DFS. Stopa prekida terapije zbog neželjenih događaja je bila viša u grupi pacijenata sa XELOX kombinovanom terapijom (21%) u poređenju sa 5-FU/LV monoterapijom (9%) u ITT populaciji.

Monoterapija kapecitabinom kod metastatskog kolorektalnog kancera

Podaci iz dve identično dizajnirane, multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije III faze (SO14695; SO14796) podržavaju upotrebu kapecitabina kao prve linije terapije za metastatski kolorektalni kancer. U ovim ispitivanjima, 603 pacijenta su nasumično dodeljena u grupu da primaju terapiju kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno tokom 2 nedelje nakon čega sledi jednonedeljni period pauze i primenjen kao tronedeljni ciklus), a 604 pacijenta da primaju 5-FU i leukovorin (režim klinike Mayo: 20 mg/m² leukovorina IV praćeno 425 mg/m² IV bolus 5-FU, od prvog do petog dana, svakih 28 dana). Stope ukupnog objektivnog odgovora u celokupnoj randomizovanoj populaciji (procena istraživača) iznosile su 25,7% (kapecitabin) prema 16,7% (režim klinike Mayo); p<0,0002. Medijana vremena do progresije iznosila je 140 dana (kapecitabin) prema 144 dana (režim klinike Mayo). Medijana vremena preživljavanja iznosila je 392 dana (kapecitabin) prema 391 dan (režim klinike Mayo). U ovom trenutku nema uporednih podataka o monoterapiji kapecitabinom kod kolorektalnog kancera u poređenju sa kombinovanim režimima prve linije terapije.

Kombinovana terapija u prvoj liniji terapije metastatskog kolorektalnog kancera (engl. metastatic colorectal cancer, mCRC)

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III (NO16966) podržavaju upotrebu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom ili u kombinaciji sa oksaliplatinom plus bevacizumab za prvu liniju terapije metastatskog kolorektalnog kancera. Ova studija je imala dva dela: prvi deo u dve grupe u kome je 634 pacijenata randomizovano u dve različite terapijske grupe, uključujući XELOX ili FOLFOX-4, i potom faktorski deo 2x2 u kome je 1 401 pacijenata randomizovano u četiri različite terapijske grupe, uključujući XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumab, i FOLFOX-4 plus bevacizumab. U Tabeli 6. su prikazani terapijski režimi.

Tabela 6. Terapijski režimi u kliničkom ispitivanju NO16966 (mCRC)

	Terapija	Početna doza	Režim
FOLFOX-4 ili FOLFOX-4 + Bevacizumab	Oksaliplatin	85 mg/m ² IV 2 sata	Oksaliplatin prvog dana, svake 2 nedelje
	Leukovorin	200 mg/m ² IV 2 sata	Leukovorin prvog i drugog dana, svake 2 nedelje
	5-Fluorouracil	400 mg/m ² IV bolus, nakon čega sledi 600 mg/m ² IV 22 sata	5-fluorouracil IV bolus/infuzija, i prvog i drugog dana, svake dve nedelje
	Placebo ili Bevacizumab	5 mg/kg IV 30-90 min	Prvog dana, pred FOLFOX-4, na svake 2 nedelje
XELOX ili XELOX+ Bevacizumab	Oksaliplatin	130 mg/m ² IV 2 sata	Oksaliplatin prvog dana na svake 3 nedelje
	Kapecitabin	1000 mg/m ² oralno, dva puta na dan	Kapecitabin oralno, dva puta na dan tokom 2 nedelje, nakon čega sledi 1 nedelja bez terapije
	Placebo ili Bevacizumab	7,5 mg/kg IV 30-90 min	Prvog dana, pred XELOX, na svake 3 nedelje
5-Fluorouracil: IV bolus injekcija odmah nakon leukovorina			

Neinferiornost grupa koje su primale XELOX u poređenju sa grupama koje su primale FOLFOX-4 pokazana je u ukupnom poređenju u pogledu preživljavanja bez progresije kod pacijenata koji su ispunjavali

kriterijume i u tzv. ITT populaciji (videti tabelu 7). Rezultati pokazuju ekvivalenciju terapija XELOX i FOLFOX-4 u pogledu ukupnog preživljavanja (videti tabelu 7). Poređenje XELOX plus bevacizumab sa jedne strane i FOLFOX-4 plus bevacizumab sa druge obavljeno je kao prethodno definisana eksploratorna analiza. U poređenju ovih terapijskih podgrupa XELOX plus bevacizumab je bio sličan FOLFOX-4 plus bevacizumab u pogledu preživljavanja bez progresije bolesti (HR 1,01; 97,5% CI 0,84 - 1,22). Medijana vremena trajanja praćenja u trenutku primarne analize u ITT populaciji iznosila je 1,5 godina; podaci iz analiza nakon još jedne godine praćenja takođe su uključeni u tabelu 7. Međutim analiza preživljavanja bez progresije (engl. *progression free survival*, PFS) tokom terapije nije potvrdila rezultate opšte analize PFS i ukupnog preživljavanja (engl. *overall survival*, OS): HR za XELOX u poređenju sa terapijom FOLFOX-4 iznosio je 1,24 gde je 97,5% CI: 1,07 do 1,44. Iako analize osetljivosti pokazuju da razlike u režimima doziranja i vremenu procene tumora imaju uticaja na analizu PFS tokom terapije, nije nađeno puno objašnjenje za ovaj rezultat.

Tabela 7. Ključni rezultati procene efikasnosti u analizi neinferiornosti u kliničkom ispitivanju NO16966

PRIMARNA ANALIZA			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Populacija	Medijana vremena do događaja (dana)		HR (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	Medijana vremena do događaja (dana)		HR (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 (engl. *eligible patient population*, EPP); **ITT populacija pacijenata koji su primili bar jednu terapiju (engl. *intent-to-treat*, ITT)

U randomizovanoj, kontrolisanoj studiji faze III (CAIRO) ispitivan je efekat upotrebe kapecitabina u početnoj dozi od 1 000 mg/m² tokom 2 nedelje na svake 3 nedelje u kombinaciji sa irinotekanom u prvoj liniji lečenja pacijenata sa metastatskim kolorektalnim kancerom. Randomizovano je 820 pacijenata da prima ili sekvencijalnu terapiju (n=410) ili kombinovanu terapiju (n=410). Sekvencijalna terapija se sastojala od prve linije terapije kapecitabinom (1250 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana), druge linije terapije irinotekanom (350 mg/m² prvog dana), i treće linije kombinacije kapecitabina (1000 mg/m² dva puta dnevno tokom 14 dana) sa oksaliplatinom (130 mg/m² prvog dana). Kombinovana terapija se sastojala od prve linije terapije kapecitabinom (1000 mg/m² dva puta dnevno 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/m^2 prvog dana). Svi terapijski ciklusi su primenjivani u intervalima od 3 nedelje. U prvoj liniji terapije medijana vremena preživljavanja bez progresije u ITT populaciji iznosila je 5,8 meseci (95% CI, 5,1-6,2 meseci) za kapecitabin kao monoterapiju i 7,8 meseci (95% CI, 7,0-8,3 meseci; $p=0,0002$) 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 plus irinotekan (FOLFIRI) u tri randomizovane studije kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim kancerom. XELIRI režim doziranja je uključivao kapecitabin 1000 mg/m^2 dva puta dnevno od 1. do 14. dana tronedelnog ciklusa u kombinaciji sa irinotekanom 250 mg/m^2 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 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 iznosila je 23,1 mesec za FOLFIRI, 17,6 meseci za mIFL ($p=0,09$), i 18,9 meseci za XELIRI ($p=0,27$). Kod pacijenata tretiranih sa XELIRI pojavila se prekomerna gastrointestinalna toksičnost u poređenju sa pacijentima koji su lečeni sa FOLFIRI (dijareja kod 48% i 14% za XELIRI i FOLFIRI, redom).

U EORTC studiji pacijenti su bili randomizovani da primaju ili otvoreni tip terapije 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 bila kraća 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 prekomeran stepen pojave dijareje kod pacijenta koji su primali XELIRI terapiju (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

U studiji koju su objavili Skof i ostali (*Skof et al*), pacijenti su randomizovani da primaju ili FOLFIRI ili XELIRI. Stopa ukupnog odgovora iznosila je 49% u grupi koja je primala XELIRI i 48% u grupi 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 dokaza 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 (*Montagnani et al*) su iskoristili rezultate tri prethodno pomenute studije kako bi sproveli sveukupnu analizu randomizovanih studija koje poredi FOLFIRI i XELIRI terapijske režime u lečenju metastatskog kolorektalnog kancera. Značajno smanjenje rizika od progresije povezano je sa primenom FOLFIRI (HR, 0,76; 95% CI, 0,62-0,95; $P<0,01$), rezultata koji delimično predstavlja posledicu slabe tolerancije na korišćeni XELIRI režim.

Podaci iz randomizovane kliničke studije (Suglakos i ostali, 2012 – Souglakos et al, 2012) koja poredi FOLFIRI plus bevacizumab sa XELIRI plus bevacizumab nisu pokazali značajne razlike u preživljavanju bez progresije bolesti ili ukupnom preživljavanju između ovih terapija. 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 režim koristi kapecitabin 1000 mg/m^2 dva puta dnevno tokom 14 dana plus irinotekan 250 mg/m^2 prvog dana. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 10,0 i 8,9 meseci; $p=0,64$, ukupno preživljavanje 25,7 i 27,5 meseci; $p=0,55$ i stopa odgovora 45,5 i 39,8%; $p=0,32$ za FOLFIRI-bevacizumab i XELIRI-bevacizumab, redom. Pacijenti na terapiji XELIRI plus bevacizumab prijavili su značajno veću incidencu pojave dijareje, febrilne neutropenije i šaka-stopalo kožnih reakcija nego pacijenti na terapiji FOLFIRI plus bevacizumab sa značajno povećanim odlaganjima terapije, smanjenjima doze i prekidima terapije.

Podaci iz multicentrične, randomizovane, kontrolisane studije faze II (AIO KRK 0604) podržavaju primenu kapecitabina u početnoj dozi od 800 mg/m^2 tokom 2 nedelje na svake 3 nedelje u kombinaciji sa irinotekanom i bevacizumabom kao prve linije terapije pacijenata sa metastatskim kolorektalnim kancerom. 120 pacijenata je randomizovano da prima izmenjeni XELIRI režim sa kapecitabinom (800 mg/m^2 dva puta na dan tokom dve nedelje nakon čega sledi period pauze od 7 dana), irinotekanom (200 mg/m^2 u vidu 30-

minutne infuzije prvog dana svake 3 nedelje), i bevacizumabom (7,5 mg/kg u vidu 30 do 90-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedelje); 127 pacijenata randomizovano je da prima kapecitabin (1000 mg/m² dva puta na dan tokom dve nedelje nakon čega sledi period pauze od 7 dana), oksaliplatin (130 mg/m² u vidu dvosatne infuzije prvog dana svake 3 nedelje), i bevacizumab (7,5 mg/kg u vidu 30 do 90-minutne infuzije prvog dana svake 3 nedelje). Prema srednjem vremenu trajanja praćenja studijske populacije od 26,2 meseca, odgovori na terapiju su bili kao što je prikazano u sledećoj tabeli:

Tabela 8: Ključni rezultati efikasnosti AIO KRK studije

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

Kombinovana terapija u drugoj liniji terapije metastatskog kolorektalnog kancera

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane kontrolisane kliničke studije faze III (NO16967) podržavaju upotrebu kapecitabina u kombinaciji sa oksaliplatinom za drugu liniju terapije metastatskog kolorektalnog kancera. U ovom ispitivanju, 627 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim kancerom koji su prethodno primali irinotekan u kombinaciji sa režimom sa fluoropirimidinom kao prvu liniju terapije randomizovani su da primaju terapije 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 inferioran u odnosu na FOLFOX-4 u pogledu preživljavanja bez progresije u populaciji po protokolu i u ITT populaciji (videti tabelu 9). Rezultati ukazuju da je XELOX ekvivalentan terapiji FOLFOX-4 u pogledu ukupnog preživljavanja (videti tabelu 9). Medijana vremena praćenja primarne analize izražena kao vreme u ITT populaciji iznosila je 2,1 godinu. Podaci iz analiza nakon dodatnih 6 meseci praćenja takođe su uključeni u tabelu 9.

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

PRIMARNA ANALIZA			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)	
Populacija	Medijana vremena do događaja (dana)		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 MESECI PRAĆENJA			
Populacija	Medijana vremena do događaja (dana)		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= populacija pacijenata koji su primili bar jednu dozu terapije (engl. *intent-to-treat*, ITT)

Uznappedovali kancer želuca

Podaci iz jednog multicentričnog, randomizovanog kontrolisanog kliničkog ispitivanja faze III kod pacijenata sa uznappedovalim kancerom želuca podržavaju upotrebu kapecitabina kao prve linije terapije uznappedovalog kancera želuca (ML17032). U ovom ispitivanju, 160 pacijenata je randomizovano da prima terapiju kapecitabinom (1000 mg/m² dva puta dnevno tokom 2 nedelje nakon čega sledi sedmodnevni period pauze) i cisplatin (80 mg/m² u vidu dvosatne infuzije svake tri nedelje). Ukupno je 156 pacijenata randomizovano da prima terapiju 5-FU (800 mg/m² dnevno, kontinuirana infuzija od prvog do petog dana svake tri nedelje) i cisplatin (80 mg/m² u vidu dvosatne infuzije prvog dana svake tri nedelje). Kapecitabin u kombinaciji sa cisplatinom nije bio inferioran u odnosu na kombinaciju 5-FU plus cisplatin u pogledu preživljavanja bez progresije bolesti u analizi po protokolu (koeficijent hazardnosti 0,81; 95% CI 0,63-1,04). Medijana vremena preživljavanja bez progresije bolesti iznosila je 5,6 meseci (kapecitabin plus cisplatin) u poređenju sa 5,0 meseci (5-FU plus cisplatin). *Hazard ratio* za trajanje preživljavanja (ukupno preživljavanje) bio je sličan vrednosti *Hazard ratio* za preživljavanje bez progresije bolesti (HR 0,85; 95% CI 0,64-1,13). Medijana vremena preživljavanja iznosila je 10,5 meseci (kapecitabin plus cisplatin) u poređenju sa 9,3 meseca (5-FU plus cisplatin).

Podaci iz jedne randomizovane, multicentrične kliničke studije faze III u kojoj je upoređen kapecitabin sa 5-FU i oksaliplatin sa cisplatinom kod pacijenata sa uznappedovalim kancerom želuca podržavaju primenu kapecitabina za prvu liniju terapije uznappedovalog kancera želuca (REAL- 2). U ovom ispitivanju, 1002 pacijenta je randomizovano u 2x2 faktorskom dizajnu u jednu od sledeće četiri grupe:

- ECF: epirubicin (50 mg/m² kao bolus prvog dana svake 3 nedelje), cisplatin (60 mg/m² u vidu dvosatne infuzije prvog dana svake 3 nedelje) i 5-FU (200 mg/m² dnevno u kontinuiranoj infuziji preko centralne linije);

- ECX: epirubicin (50 mg/m² kao bolus prvog dana svake 3 nedelje), cisplatin (60 mg/m² u vidu dvosatne infuzije prvog dana svake 3 nedelje) i kapecitabin (625 mg/m² dva puta dnevno, kontinuirano);
- EOF: epirubicin (50 mg/m² kao bolus prvog dana svake 3 nedelje), oksaliplatin (130 mg/m² u vidu dvosatne infuzije prvog dana svake 3 nedelje) i 5-FU (200 mg/m² dnevno u vidu kontinuirane infuzije preko centralne linije);
- EOX: epirubicin (50 mg/m² kao bolus prvog dana svake 3 nedelje), oksaliplatin (130 mg/m² u vidu dvosatne infuzije prvog dana svake 3 nedelje) i kapecitabin (625 mg/m² dva puta dnevno, kontinuirano).

Primarne analize efikasnosti u populaciji po ovom protokolu pokazale su da u sveukupnom preživljavanju nisu inferiorni režimi bazirani na kapecitabinu u poređenju sa onim na bazi 5-FU (HR 0,86; 95% CI 0,8 do 0,99), kao ni režimi bazirani na oksaliplatinu u poređenju sa onim na bazi cisplatina (koeficijent hazardnosti 0,92; 95% CI 0,80 do 1,1). Medijana sveukupnog preživljavanja iznosila je 10,9 meseci u režimima baziranim na kapecitabinu, a 9,6 meseci u režimima baziranim na 5-FU. Medijana sveukupnog preživljavanja iznosila je 10,0 meseci u režimima baziranim na cisplatinu, a 10,4 meseci u režimima baziranim na oksaliplatinu.

Kapecitabin je korišćen i u kombinaciji sa oksaliplatinom za lečenje uznapredovalog kancera želuca. Studije sa kapecitabin monoterapijom ukazuju da kapecitabin ima aktivnost kod uznapredovalog kancera želuca.

Kancer kolona, kolorektalni kancer i uznapredovali kancer 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 gastrointestinalnog maligniteta. Ova objedinjena analiza uključuje 3097 pacijenata koji su primali režime sa kapecitabinom i 3074 pacijenata koji su primali režime sa 5-FU. Medijana ukupnog vremena preživljavanja iznosila je 703 dana (95% CI: 671; 745) kod pacijenata koji su primali režime sa kapecitabinom, odnosno 683 dana (95% CI: 646; 715) kod pacijenata koji su primali režime sa 5-FU. *Hazard ratio* za ukupno preživljavanje iznosio je 0,94 (95% CI: 0,89; 1,0; p=0,0489) što govori da režimi sa kapecitabinom nisu inferiorni u odnosu na režime sa 5-FU.

Kancer dojke

Kombinovana terapija kapecitabinom i docetakselom kod lokalno uznapredovalog ili metastatskog kancera dojke

Podaci iz jedne multicentrične, randomizovane, kontrolisane kliničke studije faze III podržavaju korišćenje kapecitabina u kombinaciji sa docetakselom za lečenje pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim kancerom dojke nakon neuspeha citotoksične hemoterapije, uključujući antraciklin. U ovom ispitivanju, 255 pacijenata su nasumično podeljeni da primaju kapecitabin (1250 mg/m² dva puta dnevno u trajanju od dve nedelje nakon čega sledi jednonedeljna pauza i docetaksel 75 mg/m² kao jednosatna intravenska infuzija svake tri nedelje), a 256 pacijenata je nasumično određeno da prima samo docetaksel (100 mg/m² kao jednosatnu intravensku infuziju svake tri nedelje). Preživljavanje je bilo bolje u grupi koja je primala kombinaciju kapecitabin plus docetaksel (p=0,0126). Medijana vremena preživljavanja iznosila je 442 dana (kapecitabin plus docetaksel) prema 352 dana (samo docetaksel). Ukupne objektivne stope odgovora u celokupnoj randomizovanoj populaciji (procena istraživača) iznosile su 41,6% (kapecitabin plus docetaksel) prema 29,7% (samo docetaksel); p= 0,0058. Vreme do progresije bolesti bilo je bolje u grupi koja je primala kombinaciju kapecitabin plus docetaksel (p<0,0001). Medijana vremena do progresije iznosila je 186 dana (kapecitabin plus docetaksel) prema 128 dana (samo docetaksel).

Monoterapija kapecitabinom nakon neuspeha taksana, hemioterapije sa sadržajem antraciklina i kod pacijenata kod kojih antraciklinska terapija nije indikovana

Podaci iz dve multicentrične kliničke studije faze II podržavaju upotrebu kapecitabin monoterapije za lečenje pacijenata nakon neuspeha taksana i hemioterapijskog režima sa sadržajem antraciklina 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 dve nedelje nakon čega sledi jednonedeljna pauza). Ukupne objektivne stope preživljavanja (procena istraživača) iznosile su 20% (prva studija) i 25% (druga studija). Medijana vremena do progresije bolesti iznosila je 93, odnosno 98 dana. Medijana vremena preživljavanja iznosila je 384, odnosno 373 dana.

Sve indikacije

Meta-analiza 14 kliničkih studija sa podacima od preko 4700 pacijenata lečenih kapecitabinom kao monoterapijom ili kapecitabinom u kombinaciji sa različitim hemioterapijskim režimima u više indikacija (kancer kolona, kolorektuma, želuca i dojke) pokazala je da pacijenti na kapecitabinu kod kojih se pojavio sindrom šaka-stopalo imaju duže ukupno preživljavanje u poređenju sa pacijentima kod kojih se nije pojavio sindrom šaka-stopalo: medijana ukupnog preživljavanja je 1100 dana (95% CI 1007; 1200) u poređenju sa 691 dana (95% CI 638; 754) uz *hazard ratio* 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odustala od obaveze da se sprovedu studije sa kapecitabinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa adenokarcinomom kolona i rektuma, adenokarcinomom želuca i kancerom 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/m²/dan. Parametri kapecitabina, 5'-deoksi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) i 5'-deoksi-5-fluorouridina (5'-DFUR) mereni prvog i 14. dana bili su slični. PIK (površina ispod krive) 5-FU bila je 30-35% veća 14-og dana. Smanjenje doze kapecitabina smanjuje sistemsku izloženost 5-FU više nego srazmerno dozi, zbog nelinearne farmakokinetike aktivnog metabolita.

Resorpcija

Nakon oralne primene, kapecitabin se brzo i ekstenzivno resorbuje, nakon čega sledi ekstenzivna konverzija u metabolite, 5'-DFCR i 5'-DFUR. Davanje sa hranom smanjuje stepen resorpcije kapecitabina, ali to ima samo malo dejstvo na PIK 5'-DFUR, kao i na PIK narednog metabolita 5-FU. Pri dozi od 1250 mg/m² četrnaestog dana primenjenoj nakon unosa hrane, maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max} 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, redom. Vreme do maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max} u satima) iznosilo je 1,50; 2,00; 2,00; 2,00, odnosno 3,34 sata. Vrednosti PIK_{0-∞} 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.

Biotransformacija

Kapecitabin se prvo metabolizuje hepaticnom 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 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. Nakon oralne primene kapecitabina kod pacijenata sa kolorektalnim kancerom, odnos koncentracije 5-FU u kolorektalnim tumorima i onoga u okolnim tkivima 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). Merena je aktivnost timidin fosforilaze i utvrđeno je da je 4 puta veća u primarnom kolorektalnom tumoru nego u okolnom normalnom tkivu. Prema 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 (FUH₂). Dihidropirimidinaza cepa pirimidinski prsten da se dobije 5-fluoroureidopropionska kiselina (engl. *fluoro-ureidopropionic acid*, FUPA). Konačno, beta-ureido-propionaza cepa FUPA u alfa-fluoro-betaalanin (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 ($t_{1/2}$ u satima) kapecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU i FBAL iznosi 0,85; 1,11; 0,66; 0,76, odnosno 3,23 sata. Kapecitabin i njegovi metaboliti se pretežno izlučuju urinom: 95,5% primenjene doze kapecitabina izluči se urinom. Fekalna ekskrecija je minimalna (2,6%). Glavni metabolit koji se izlučuje urinom je FBAL, koji predstavlja 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_{max} i PIK), niti su docetaksel ili paklitaksel uticali na farmakokinetiku 5'-DFUR.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Analiza populacione farmakokinetike sprovedena je nakon terapije kapecitabinom kod 505 pacijenata sa kolorektalnim kancerom koji je primenjivan u dozi od 1250 mg/m² 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 oštećenjem funkcije jetre zbog metastaza u jetri

Prema ispitivanjima farmakokinetike kod obolelih od kancera sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre zbog metastaza u jetri, pokazano je da se bioraspoloživost kapecitabina i izlaganje koncentracijama 5-FU mogu povećati u poređenju sa pacijentima koji nemaju oštećenje funkcije jetre. Nema farmakokinetičkih podataka dobijenih kod pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Prema ispitivanjima farmakokinetike kod obolelih od kancera sa blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega, nema dokaza o dejstvu klirensa kreatinina na farmakokinetiku nepromenjenog leka i 5-FU. Pokazano je da klirens kreatinina utiče na sistemsku izloženost metabolitu 5'-DFUR (35% je povećanje PIK-a kada se klirens kreatinina smanji za 50%) i FBAL (114% je povećanje PIK-a kada se klirens kreatinina smanji za 50%). FBAL je metabolit bez antiproliferativnog dejstva.

Stariji pacijenti

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je uključila pacijente različite starosti (27 do 86 godina) i obuhvatila 234 pacijenta (46%) starosti \geq 65 godina, godine kao parametar nemaju uticaja na farmakokinetiku 5'-DFUR i 5-FU. Površina ispod krive FBAL povećava se sa godinama (20% povećanje u godinama starosti dovodi do 15% povećanja PIK FBL). Ovo povećanje je verovatno uzrokovano promenama bubrežne funkcije.

Etnički faktori

Nakon oralne primene 825 mg/m² kapecitabina dva puta dnevno u trajanju od 14 dana, japanski pacijenti (n=18) su imali oko 36% niži C_{max} i 24% nižu PIK za kapecitabin od pacijenata bele rase (n=22). Japanski pacijenti su imali i oko 25% niži C_{max} i 34% nižu PIK za FBAL od pacijenata bele rase. Klinički značaj ovih razlika nije utvrđen. U izloženosti drugim metabolitima (5'-DFCR, 5'-DFUR i 5-FU) nema značajnih razlika.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, dnevna oralna primena kapecitabina na *cynomolgus* majmunima i miševima dovela je do toksičnog dejstva na gastrointestinalni, limfoidni i hematopoetski sistem, tipičnog za fluoropirimidine. Ove toksičnosti su bile reverzibilne. Toksičnost na koži, koja se odlikuje degenerativnim/regresivnim promenama, zabeležena je kod primene kapecitabina.

Kapecitabin nije imao toksično dejstvo na jetru i CNS. Kardiovaskularna toksičnost (npr. produženje intervala PR- i QT) bila je merljiva kod *cynomolgus* majmuna nakon intravenske primene (100 mg/kg), ali ne nakon ponovljenih oralnih doza (1379 mg/m²/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 ova dejstva su bila reverzibilna nakon perioda bez primanja leka (videti odeljak 4.6).

U ispitivanjima embriotoksičnosti i teratogenosti kod miševa, primećeno je dozno zavisno povećanje fetalne resorpcije i teratogenosti. Kod majmuna, pobačaji i embrioletalnost zabeleženi su pri korišćenju velikih doza, ali nije bilo dokaza o teratogenosti.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

magnezijum-stearat;
hipromeloza (5 cP);
celuloza, mikrokristalna (PH 200);
celuloza, mikrokristalna (PH 101);
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
kroskarmeloza-natrijum.

Film obloga tablete:

titan-dioksid (E 171);
gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172);
gvožđe(III)-oksid, žuti (E 172);
makrogol 400;
talk;
hipromeloza 5cP.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kapetral, 150 mg, film tablete, 60 x (150 mg)

Unutrašnje pakovanje je Al/PVC/PVDC i Al/PVC/PE/PVDC blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

Kapetral, 500 mg, film tablete, 120 x (500 mg)

Unutrašnje pakovanje je Al//PVC/PVDC i Al//PVC/PE/PVDC blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 12 blistera sa po 10 film tableta (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

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Kapetral, 150 mg, film tablete 60 x (150 mg): 515-01-02717-19-001

Kapetral, 500 mg, film tablete 120 x (500 mg): 515-01-02718-19-001

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

Kapetral, 150 mg, film tablete 60 x (150 mg)

Datum prve dozvole: 17.10.2014.

Datum obnove dozvole: 16.04.2020.

Kapetral, 500 mg, film tablete 120 x (500 mg)

Datum prve dozvole: 17.10.2014.

Datum obnove dozvole: 16.04.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2020.

Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00147-2020-8-002 od 08.07.2020.