

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Есансија – Екансија 150 mg филм-обложени таблети

Есансија – Екансија 300 mg филм-обложени таблети

Есансија – Екансија 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Екансија филм-обложени таблети 150 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 150 mg капецитабин.

Ексципиенс со познато дејство:

Секоја филм-обложена таблета содржи 7 mg лактоза.

Екансија филм-обложени таблети 300 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 300 mg капецитабин.

Ексципиенс со познато дејство:

Секоја филм-обложена таблета содржи 15 mg лактоза.

Екансија филм-обложени таблети 500 mg

Секоја филм-обложена таблета содржи 500 mg капецитабин.

Ексципиенс со познато дејство:

Секоја филм-обложена таблета содржи 25 mg лактоза.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Екансија филм-обложени таблети 150 mg

Таблетите се заоблени, правоаголни биконвексни филм-обложени таблети со боја на светла праска, со должина од 11,4 mm и ширина од 5,3 mm, со втисната ознака "150" од едната страна и без ознака на другата страна.

Екансија филм-обложени таблети 300 mg

Таблетите се заоблени, правоаголни биконвексни филм-обложени таблети со бела до приближно бела боја, со должина од 14,6 mm и ширина од 6,7 mm, со втисната ознака "300" од едната страна и без ознака на другата страна.

Екансија филм-обложени таблети 500 mg

Таблетите се заоблени, правоаголни биконвексни филм-обложени таблети со бела до приближно бела боја, со должина од 15,9 mm и ширина од 8,4 mm, со втисната ознака "500" од едната страна и без ознака на другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Екансија е индициран за лекување на:



- како дополнителна терапија кај пациенти по операција на карцином на колон од стадиум III (Dukes' stage C) (погледнете во точка 5.1).
- метастатски колоректален карцином (погледнете во точка 5.1).
- како терапија од прва линија при гастричен карцином во напредна фаза во комбинација со режим базиран на платина (погледнете во точка 5.1).
- во комбинација со доцетаксел (погледнете во точка 5.1) за терапија на пациенти со локално напреднат или метастатски карцином на дојка по неуспех на цитотоксичната хемотерапија. Претходната терапија треба да се состои и од антрациклин.
- како монотерапија за терапија на пациенти со локално напреднат или метастатски карцином на дојка, по неуспех на хемотерапискиот режим кој вклучува таксани и антрациклин, или за терапија на пациенти кај кои што не е индицирана понатамошна терапија со антрациклин.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Капецитабин треба да се препорачува само од страна на квалификуван лекар кој има искуство со употребата на антинеопластични лекови. Кај сите пациенти се препорачува внимателно следење за време на првиот тераписки циклус.

Во случај на прогресивно заболување или неподнослива токсичност, терапијата треба да се прекине. Одредувањата на стандардната и намалената доза во согласност со телесната површина за почетни дози на лекот Екансија од 1250 mg/m^2 и 1000 mg/m^2 се наведени во табелите 1 и 2, соодветно.

Дозирање

Препорачано дозирање (погледнете во точка 5.1)

Монотерапија

Карцином на колон, колоректален карцином и карцином на дојка

При монотерапија, препорачана почетна доза на капецитабин како дополнителна терапија на карцином на колон, и при терапија на метастатски колоректален карцином или на локално напреднат или метастатски карцином на дојка изнесува 1250 mg/m^2 два пати дневно (наутро и навечер; што е еквивалентно на 2500 mg/m^2 вкупна дневна доза) во период од 14 дена, проследено со период на пауза од 7 дена. Дополнителната терапија кај пациенти со карцином на колон од стадиум III се препорачува да се спроведува во период од вкупно 6 месеци.

Комбинирана терапија

Карцином на колон, колоректален карцином и гастричен карцином

При комбинирана терапија, препорачаната почетна доза на капецитабин треба да се намали на $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$ кога се администрира два пати дневно во период од 14 дена, проследено со период на пауза од 7 дена, или на 625 mg/m^2 два пати дневно кога се администрира континуирано (погледнете во точка 5.1). За комбинацијата со иринотекан, препорачаната почетна доза изнесува 800 mg/m^2 кога се администрира два пати дневно во период од 14 дена, проследено со период на пауза од 7 дена комбиниран со доза иринотекан од 200 mg/m^2 на 1-от ден. Вклучувањето на бевацизумаб во комбинираната терапија не влијае на почетната доза на капецитабин. Кај пациенти кои примаат комбинирана терапија со капецитабин и цисплатин, пред администрацијата на цисплатин, треба да се започне премедикација за одржување на соодветна хидратација и за спречување на повраќањето во согласност со збирниот извештај за особините на цисплатин. Кај пациенти кои ја примаат комбинацијата на капецитабин и оксалиплатин, се препорачува премедикација со антиеметичи во согласност со збирниот извештај за особините на оксалиплатин. Дополнителната терапија кај пациенти со карцином на колон од стадиум III се препорачува во период од 6 месеци.



Карцином на дојка

Во комбинација со доцетаксел, препорачана почетна доза на капецитабин во третманот на метастатски карцином на дојка изнесува 1250 mg/m^2 два пати дневно во период од 14 дена, проследено со период на пауза од 7 дена, во комбинација со доцетаксел 75 mg/m^2 во облик на интравенска инфузија во времетраење од 1 час на секои 3 недели. Пред администрацијата на доцетаксел кај пациенти кои ја примаат комбинацијата на капецитабин и доцетаксел треба да се започне премедикација со перорален кортикостероид, како што е дексаметазон, во согласност со збирниот извештај за особините на доцетаксел.

Одредувања на дозата на лекот Екансија

Табела 1: Одредувања на стандардната и намалената доза во согласност со телесната површина за почетна доза на капецитабин од 1250 mg/m^2 .

	Големина на доза 1250 mg/m^2 (два пати дневно)					
	Целосна доза 1250 mg/m^2	Број на таблети од 150 mg , таблети од 300 mg и/или таблети од 500 mg за единечна администрација (секоја администрација треба да се даде наутро и навечер)			Намалена доза (75%) 950 mg/m^2	Намалена доза (50%) 625 mg/m^2
Телесна површина (m^2)	Доза за единечна администрација (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза за единечна администрација (mg)	Доза за единечна администрација (mg)
$\leq 1,26$	1500	-	-	3	1150	800
1,27 -1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 -1,52	1800	-	1	3	1450	950
1,53 -1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 -1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 -1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 -2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 -2,18	2650	1	-	5	2000	1300
$\geq 2,19$	2800	-	1	5	2150	1450

Табела 2: Одредувања на стандардната и намалената доза во согласност со телесната површина за почетна доза на капецитабин од 100 mg/m^2 .

	Големина на доза 1000 mg/m^2 (два пати дневно)					
	Целосна доза 1000 mg/m^2	Број на таблети од 150 mg , таблети од 300 mg и/или таблети од 500 mg за единечна администрација (секоја администрација треба да се даде наутро и навечер)			Намалена доза (75%) 750 mg/m^2	Намалена доза (50%) 500 mg/m^2
Телесна површина (m^2)	Доза за единечна администрација (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Доза за единечна администрација (mg)	Доза за единечна администрација (mg)
$\leq 1,26$	1150	1	-	2	800	600
1,27 -1,38	1300	-	1	2	1000	800
1,39 -1,52	1450	1	1	2	1100	1000
1,53 -1,66	1600	-	2	2	1200	1200
1,67 -1,78	1750	1	2	2	1300	1300

1,79 -1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 -2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 -2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Прилагодувања на дозирањето за време на терапијата

Општо

Токсичноста која е резултат на администрацијата на капецитабин може да се третира симптоматски и/или со модификација на дозата (прекин на терапијата или намалување на дозата). Откако ќе се намали дозата, таа подоцна не треба да се зголемува. При токсичности за кои лекарот смета дека не е веројатно да станат сериозни или да го загрозат животот, како на пример, алопеција, променет осет за вкус, промени на ноктите, терапијата може да се продолжи со истата доза без намалување или прекин. Пациентите кои користат капецитабин треба да бидат информирани дека е потребно веднаш да ја прекинат терапијата доколку се појави умерена или тешка токсичност. Дозите на капецитабин при кои не настанува токсичност, не се менуваат. Следуваат препорачаните модификации на дозата при токсичност.

Табела 3: Шема за намалување на дозата на капецитабин (3-неделен циклус или континуирана терапија).

Степени на токсичност*	Промени на дозата во рамки на еден тераписки циклус	Прилагодување на дозата за наредниот циклус/доза (% од почетната доза)
• <i>Степен 1</i>	Да се одржи нивото на дозата	Да се одржи нивото на дозата
• <i>Степен 2</i>		
-1-ва појава	Терапијата да се прекине се додека не настане подобрување до степен 0-1	100%
-2-ра појава		75%
-3-та појава		50%
-4-та појава	Терапијата засекогаш да се прекине	Не се применува
• <i>Степен 3</i>		
-1-ва појава	Терапијата да се прекине се додека не настане подобрување до степен 0-1	75%
-2-ра појава		50%
-3-та појава	Терапијата засекогаш да се прекине	Не се применува
• <i>Степен 4</i>		
-1-ва појава	Терапијата засекогаш да се прекине, или ако лекарот смета дека е во најдобар интерес на пациентот, терапијата да се прекине се додека не настане подобрување до степен 0-1	50%
-2-ра појава	Терапијата засекогаш да се прекине	Не се применува

* Според Националниот институт за канцер на Канада (National Cancer Institute of Canada), Клинички Тестирана Група (NCIC CTG), Општи Критериуми на Токсичност (верзија 1) или Критериумите за Општа Терминологија на Несакани Настани (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (CTCAE) на Програмата за Евалвација на Терапија на Рак на Американскиот Национален Институт за Канцер (US National Cancer Institute), верзија 4.0. За повеќе информации во врска со синдромот на дланка-стапало (hand-foot) и хипербилирубинемијата, погледнете во точка 4.4.

Хематологија

Пациентите кај кои што почетната вредност на бројот на неутрофили е помала од $1.5 \times 10^9/L$ или пак бројот на тромбоцити е помал од $100 \times 10^9/L$, не треба да се третираат со капецитабин. Доколку при непланирана контрола на лабораториските резултати за време на терапискиот циклус се покаже дека бројот на неутрофили е паднат под $1,0 \times 10^9/L$ или дека бројот на

тромбоцити е паднат под $75 \times 10^9/L$, терапијата со капецитабин треба да се прекине.

Модификации на дозата заради токсичноста кога капецитабин се користи како 3-неделен тераписки циклус во комбинација со други лекови

Модификациите на дозата заради токсичноста кога капецитабин се користи како 3-неделен ~~тераписки циклус во комбинација со други лекови, треба да се вршат во согласност со~~ горенаведената табела 3 што се однесува за капецитабин, и во согласност со соодветниот збирен извештај за особините на другиот лек (ови).

На почетокот на терапискиот циклус, ако е потребно одложување на терапијата со капецитабин или пак со другиот лек (ови), тогаш администрацијата на сите лекови треба да се одложи се додека не се исполнат условите за повторно вклучување на сите лекови.

Доколку се појават токсичности за време на терапискиот циклус, кои според лекарот не се поврзани со капецитабин, терапијата со капецитабин треба да се продолжи, додека дозата на другиот лек треба да се прилагоди според соодветните препораки за препишување на лекот.

Ако терапијата со другиот лек (ови) треба да се прекине засекогаш, терапијата со капецитабин може повторно да се започне кога ќе бидат исполнети условите за тоа.

Овој совет се однесува за сите индикации и за сите посебни популации.

Модификации на дозата заради токсичноста кога капецитабин се користи континуирано во комбинација со други лекови

Модификации на дозата заради токсичноста кога капецитабин се користи континуирано во комбинација со други лекови, треба да се вршат во согласност со горенаведената табела 3 што се однесува за капецитабин, и во согласност со соодветниот збирен извештај за особините на другиот лек (ови).

Прилагодување на дозирањето кај посебните популации

Хепатално нарушување

Не постојат доволно податоци за безбедноста и ефикасноста кај пациенти со хепатални нарушувања, за да се донесат препораки за прилагодување на дозата. Не се достапни информации за хепаталните нарушувања кои се должат на цироза или хепатитис.

Ренално нарушување

Употребата на капецитабин кај пациентите со тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс понизок од 30 ml/min [Cockcroft и Gault]) е контраиндицирана. Инциденцата на несакани дејства од степен 3 или 4 кај пациенти со умерени ренални нарушувања (креатинин клиренс со почетни вредности од 30-50 ml/min) е повисока во однос на вкупната популација. Кај пациентите со умерени ренални нарушувања на почетокот на терапијата, за почетната доза од 1250 mg/m² се препорачува намалување на дозата до 75%. Кај пациентите со умерени ренални нарушувања на почетокот на терапијата не е потребно намалување на дозата за почетната доза од 1000 mg/m². Кај пациентите со благи ренални нарушувања (креатинин клиренс со почетни вредности од 51-80 ml/min), не се препорачува прилагодување на почетната доза. Се препорачува внимателно следење и навремен прекин на терапијата доколку за време на терапијата кај пациентот се појави несакано дејство од степен 2, 3 или 4, и последователно прилагодување на дозата како што е нагласено во табелата 3 погоре. Ако за време на терапијата, креатинин клиренсот се намали под 30 ml/min, терапијата со лекот Екансија треба да се прекине. Препораките за прилагодување на дозирањето при ренални нарушувања се однесуваат и за монотерапијата и за комбинираната употреба (погледнете исто така и во точката "Постари лица" подолу).

Постари лица

За време на монотерапијата со капецитабин, не е потребно прилагодување на почетната доза.



Сепак, несаканите дејства од степен 3 или 4 поврзани со терапијата се појавуваат почесто кај пациентите на возраст од 60 години или постари, во споредба со помладите пациенти. Кога капецитабин бил употребуван во комбинација со други лекови, кај постарите пациенти (≥ 65 години) биле забележани повеќе несакани дејства на лекот од степен 3 и 4, вклучувајќи ги и оние поради кои е потребен прекин на терапијата, во споредба со помладите пациенти. Се препорачува внимателно следење на пациентите на возраст од 60 години или постари.

- **Во комбинација со доцетаксел:** Кај пациентите на возраст од 60 години или постари, била забележана зголемена инциденца на несакани дејства од степен 3 или 4 поврзани со лекот и на сериозни несакани дејства поврзани со терапијата (погледнете во точка 5.1). Кај пациентите на возраст од 60 години или постари, се препорачува намалување на почетната доза на капецитабин до 75% (950 mg/m^2 два пати дневно). Ако не се забележи токсичност кај пациентите на возраст од 60 години или постари третирани со намалена почетна доза на капецитабин во комбинација со доцетаксел, дозата на капецитабин може внимателно да се зголеми до 1250 mg/m^2 два пати дневно.

Педијатриска популација

Не постои релевантна употреба на капецитабинот кај педијатриската популација за индикациите: карцином на колон, колоректален карцином, гастричен карцином или карцином на дојка.

Начин на употреба

Филм-обложениите таблети Екансија треба да се голтнат цели со вода најдоцна 30 минути по оброкот. Таблетите Екансија не треба да се дробат или да се кршат.

4.3 Контраиндикации

- Историја на тешки и неочекувани реакции при флуоропиримидинска терапија.
- Хиперсензитивност на активната супстанција капецитабин, или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1 или на флуороурацил.
- Познат целосен дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (погледнете во точка 4.4),
 - За време на бременоста и доењето.
- Кај пациенти со тешка леукопенија, неутропенија или тромбоцитопенија.
- Кај пациенти со тешки хепатални нарушувања.
- Кај пациенти со тешки ренални нарушувања (креатинин клиренс помал од 30 ml/min).
- Скорашна или истовремена терапија со бривудин (погледнете во точка 4.4 и 4.5 за интеракција помеѓу лековите).
- Доколку постои контраиндикација на некој од лековите при комбинираната терапија, тој лек не треба да се употребува.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Токсичности при кои дозата мора да се ограничи

Токсичностите при кои дозата мора да се ограничи вклучуваат дијареа, стомачна болка, гадење, стоматитис и “дланка-стапало” (hand-foot) синдромот (кожна реакција на дланката и стапалото, палмарно-плантарна еритродисестезија). Повеќето несакани реакции се реверзibilни и нема потреба од постојан прекин на терапијата, иако може да има потреба од привремено повлекување или намалување на дозите.

Дијареја

Потребно е внимателно следење на пациентите со тешка дијареа и во случај на дехидратација треба да им се даваат течности и електролитна замена. Можат да се искористат стандардните третмани за дијареа (како лоперамид). Дијареата од степен 2 според NCIC CTC се дефинира како зголемување од 4 до 6 столица дневно или ноќни столица, дијареата од степен 3 како зголемување од 7 до 9 столица дневно или инконтиненција и малапсорпција. Дијареата од



степен 4 претставува зголемување од 10 или повеќе стоици дневно или појава на крвава дијареа или потреба од парентерална поддршка. Доколку е потребно, дозата може да се намали (погледнете во точка 4.2).

Дехидратација

Дехидратацијата треба уште на почетокот да се спречи или коригира. Пациентите со анорексија, астенија, гадење, повраќање или дијареа можат брзо да дехидрираат. Дехидратацијата може да предизвика акутна ренална инсуфициенција, особено кај пациенти со претходно постоечка нарушена бубрежна функција или кога капецитабин се дава истовремено со лекови со познато нефротоксично дејство. Акутната ренална инсуфициенција предизвикана од дехидратација, може да биде фатална. Доколку се појави дехидратација од степен 2 (или повисок), терапијата со капецитабин треба веднаш да се прекине и да се коригира дехидратацијата. Терапијата не треба повторно да се започнува се додека пациентот не се рехидрира и не се коригираат или стават под контрола сите причини за влошувањето на состојбата. Ако е потребно, дозата треба да се модифицира во случај на појава на ненадејни несакани дејства (погледнете во точка 4.2).

“Дланка-стапало“ (hand-foot) синдром

Дланка-стапало (hand-foot) синдромот (познат и како кожна реакција на дланката и стапалото или палмарно-плантарна еритродисестезија или акрален еритем предизвикан од хемотерапија). Hand-foot синдромот од степен 1 се дефинира како бесчувствителност, дизестезија/парестезија, трнење, безболно отекување или еритем на рацете и/или стапалата и/или непријатно чувство кое не ги нарушува секојдневните активности на пациентот.

Hand-foot синдромот од степен 2 претставува болан еритем и отекување на рацете и/или стапалата и/или непријатно чувство кое влијае на секојдневните активности на пациентот.

Hand-foot синдромот од степен 3 вклучува влажно лупење на кожата, улцерација, појава на пликови и тешка болка во рацете и/или стапалата и/или многу непријатно чувство кое не му дозволува на пациентот да работи и да ги извршува секојдневните активности. Перзистентната или тешка форма на hand-foot синдромот (Степен 2 и повисоко), на крајот може да доведе до губење на отпечатоците од прстите што би можело да ја попречи идентификацијата на пациентот. Ако се појави hand-foot синдром од степен 2 или 3, администрацијата на капецитабин треба да се прекине се додека не се повлече настанот или не се ублажи до степен 1. При hand-foot синдром од степен 3, последователните дози на капецитабин треба да се намалат. Кога капецитабин и цисплатин се употребуваат во комбинација, не се препорачува употреба на витамин B6 (пиридоксин) за симптоматски или секундарен профилактичен третман на hand-foot синдромот, поради објавените извештаи дека може да ја намали ефикасноста на цисплатин. Постојат одредени докази дека декспантенолот е ефикасен за профилакса на hand-foot синдромот кај пациенти кои се третираат со лекот Екансија.

Кардиотоксичност

Терапијата со флуоропиримидини била поврзана со кардиотоксичност вклучувајќи миокарден инфаркт, ангина, неправилен ритам на срце (дисритмии), кардиоген шок, ненадејна смрт и промени на електрокардиограмот (вклучувајќи и многу ретки случаи на пролонгација на QT интервалот). Овие несакани дејства можат да бидат почести кај пациентите со претходна историја на коронарни артериски заболувања. Кај пациентите на терапија со капецитабин биле забележани кардијални аритмии (вклучувајќи вентрикуларна фибрилација, torsade de pointes и брадикардија), ангина пекторис, миокарден инфаркт, срцева слабост и кардиомиопатија. Потребна е претпазливост кај пациенти со историја на значајни кардијални заболувања, аритмии и ангина пекторис (погледнете во точка 4.8).

Хипокалцемија или хиперкалцемија

За време на терапијата со капецитабин, била забележана појава на хипокалцемија или хиперкалцемија. Потребна е претпазливост кај пациенти со претходно постоечка хипокалцемија или хиперкалцемија (погледнете во точка 4.8).

Заболувања на централниот или периферниот нервен систем



Потребна е претпазливост кај пациентите со заболувања на централниот или периферниот нервен систем, како на пример со метастази во мозокот или невропатија (погледнете во точка 4.8).

Дијабетес мелитус или нарушувања на електролитите

Потребна е претпазливост кај пациентите со дијабетес мелитус или нарушувања на електролитите, затоа што овие состојби можат да се влошат за време на терапијата со капецитабин.

Антикоагулантна терапија со кумарински деривати

При една студија за интеракции со единечна доза на варфарин, било утврдено значајно зголемување на просечната вредност на AUC (+57%) на S-варфаринот. Овие резултати укажуваат на можна интеракција, најверојатно поради инхибиција на цитохром P450 2C9 изоензимскиот систем од страна на капецитабинот. Кај пациентите кои се на комбинирана терапија со капецитабин и перорална антикоагулантна терапија со кумарински деривати, потребно е внимателно следење на антикоагулантниот одговор (INR или протромбинското време) и прилагодување на дозата на антикоагулантот, во согласност со потребите (погледнете во точка 4.5).

Бривудин

Бривудин не смее да се дава истовремено со капецитабин. Пријавени се фатални случаи како резултат на интеракција на овие лекови. Мора да постои најмалку период од 4 недели од крај на терапијата со бривудин и почеток на терапијата со капецитабин. Терапијата со бривудин може да започне 24 часа по последната доза на капецитабин (погледнете во точка 4.3 и 4.5).

При случајна администрација на бривудин кај пациенти кои се на терапија со капецитабин, потребно е да се преземат ефикасни мерки за да се намали токсичноста од капецитабин.

Препорачлив е итен прием во болница. Потребно е да се започнат сите мерки за да се спречат системски инфекции и дехидрација.

Хепатално нарушување

Во отсуство на податоци за безбедноста и ефикасноста кај пациенти со хепатални нарушувања, потребно е внимателно следење на употребата на капецитабин кај пациентите со слаба до умерена хепатална дисфункција, независно од присуството или отсуството на метастази во црниот дроб. Треба да се прекине администрацијата на капецитабин ако дојде до покачени нивоа на билирубинот поврзани со терапијата кои се повисоки од $3,0 \times \text{ULN}$ или покачувања на нивоата на хепатални аминотрансферази (ALT, AST) поврзани со терапијата кои се повисоки од $2,5 \times \text{ULN}$. Монотерапијата со капецитабин може повторно да се започне кога билирубинот ќе се намали до $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ или хепаталните аминотрансферази ќе се намалат до $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Ренално нарушување

Инциденцата на појава на несакани дејства од степен 3 или 4 кај пациентите со умерени ренални нарушувања (креатинин клиренс од 30-50 ml/min) е зголемена во однос на општата популација (погледнете во точките 4.2 и 4.3).

Недостаток на дихидропириимидин дехидрогеназа (DPD)

DPD активноста има лимитирчка стапка врз катаболизмот на 5-флуороурацил (погледнете во точка 5.2). Затоа пациентите со дефицит на DPD се со зголемен ризик за токсичност поврзана со флуоропириимидини, вклучително на пример стоматитис, дијареа, воспаление на мукозите, неутропенија и неуротоксичност.

DPD-дефицит поврзан со токсичност вообичаено настанува за време на првиот циклус од терапијата или по зголемување на дозата.

Целосен DPD дефицит

Целосен DPD дефицит е редок (0,01-0,5% од белата раса). Пациентите со целосен DPD дефицит се со зголемен ризик од живото-загрозувачка или фатална токсичност и несмее да се лекуваат



со Екансија (погледнете во точка 4.3).

Парцијален DPD дефицит

Парцијален DPD дефицит се проценува дека опфаќа 3-9% од белата раса. Пациентите со парцијален DPD дефицит се со зголемен ризик за сериозна и потенцијално живото-загрозувачка токсичност. ~~За да се намали оваа токсичност треба да се смета на ограничување на почетната доза.~~ DPD дефицит треба да се смета како параметар кој треба да се земе во предвид во однос на други рутински мерки на намалување на дозата. Почетно намалување на дозата може да има влијание врз ефикасноста на терапијата. При отсуство на сериозна токсичност, последователните дози може да се зголемат со внимателно следење на состојбата.

Тестирање за DPD дефицит

Препорачливо е тестирање за фенотип и/или генотип пред започнување на терапијата со Екансија и покрај нејаснотиите за оптимални предтераписки методологии на тестирање. Треба да се земат во обзир применливите клинички водичи.

Генотипска карактеризација на DPD дефицит

Предтераписко тестирање за ретки мутации на DPYD генот може да идентификува пациенти со DPD дефицит.

Четири DPYD варијанти c.1905+1G>A [исто така познати како DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T и c.1236G>A/НарВ3 може да предизвикаат комплетен недостаток или намалување на DPD ензимската активност. Други ретки варијанти може исто така да бидат асоцирани со зголемен ризик за сериозна или живото-загрозувачка токсичност.

Одредени хомозиготни или сложени хетерозиготни мутации на DPYD генскиот локус (на пример комбинации од четирите варијанти со најмалку еден алел од c.1905+1G>A или c.1679T>G) се познати дека предизвикуваат комплетен или приближно комплетен недостаток на DPD ензимска активност.

Пациенти со одредени хетерозиготни DPYD варијанти (вклучително c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T и c.1236G>A/НарВ3 варијанти) имаат зголемен ризик за сериозна токсичност кога се терапираат со флуоропиримидини.

Честотата на хетерозиготен c.1905+1G>A генотип на DPYD ген кај пациенти од бела раса е приближно 1%, 1,1% за c.2846A>T, 2,6-6,3% за c.1236G>A/НарВ3 варијанта и 0,07 до 0,1% за c.1679T>G.

Податоците од честотата за четири DPYD варијанти кај други популации поразлични од белата раса се лимитирани. Моментално, четирите DPYD варијанти (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T и c.1236G>A/НарВ3) се сметаат за виртуелно отсутни во популацијата од Афричко (-Амеканско) или Азиско потекло.

Фенотипска карактеризација на DPD дефицит

За фенотипска карактеризација на DPD дефицит, мерењата на предтерапевтското ниво во крвта на ендеген DPD супстрат урацил (U) во плазмата е препорачлив.

Покачено ниво на концентрација на урацил пред третманот е асоцирано со зголемен ризик за токсичност. И покрај несигурностите во врска со дефинициите за траги за урацил кои дефинираат комплетен и парцијален DPD дефицит, ниво на урацил во крвта ≥ 16 ng/ml и < 150 ng/ml треба да се смета индикативно за парцијален DPD дефицит и асоцирано со зголемен ризик за токсичност со флуорохинолон. Ниво на урацил во крвта ≥ 150 ng/ml треба да се смета индикативно за комплетен DPD дефицит и асоцирано со ризик за живото-загрозувачка или фатална токсичност со флуоропиримидин.

Офталмолошки компликации



Пациентите треба внимателно да се следат за појава на одредени офталмолошки компликации како што се кератитис и нарушувања на корнеата, особено ако имаат претходна историја на нарушувања на очите. Третманот на нарушувањата на очите треба да се иницира како што е клинички соодветно.

Тешки кожни реакции

Лекот Екансија може да предизвика сериозни кожни реакции како Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза. Лекот Екансија треба целосно да се повлече кај пациентите кои ќе развијат тешка кожна реакција за време на терапијата.

Поради тоа што лекот Екансија го содржи ексципиентот лактоза, пациентите со ретки наследни заболувања на нетолеранција на галактоза, недостаток на Lapp-лактоза или глукозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Таблетите Екансија не треба да се дробат или кршат. Во случај на изложување на пациентите или лицето кое се грижи за пациентот на здробени или скршени Екансија таблети може да настанат несакани реакции (погледнете во точка 4.8).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Студии за интеракции биле спроведени само кај возрасни.

Интеракции со други лекови

Бривудин

Опишана е клинички значајна интеракција помеѓу бривудин и флуоропиримидини (на пример капецитабин, 5-флуороурацил, тегафур), како резултат на инхибицијата на дихидропиримидин дехидрогеназа од страна на бривудин. Оваа интеракција, која води до зголемување на токсичноста на флуоропиримидин, е потенцијално фатална. Затоа, бривудин не смее да се администрира истовремено со капецитабин (погледнете во точка 4.3 и 4.4). Мора да помине најмалку 4 недели период на пауза од крајот на терапијата со бривудин и почетокот на терапијата со капецитабин. Терапијата со бривудин може да започне 24 часа по последната доза од капецитабин.

Супстрати на цитохром P-450 2C9

Освен со варфарин, не биле спроведени формални студии за интеракција помеѓу капецитабин и други супстрати на CYP2C9. Потребна е претпазливост кога капецитабин се администрира истовремено со 2C9 супстрати (на пример, фенитоин). Погледнете исто така и за интеракцијата со антикоагулантни кумарински деривати подолу и во точка 4.4.

Антикоагулантни кумарински деривати

Кај пациентите кои земале капецитабин истовремено со антикоагулантни кумарински деривати како што се варфарин и фенпрокумон, биле забележани променети коагулациски параметри и/или крвавење. Овие реакции се појавиле во период од неколку дена, па се до неколку месеци по започнувањето на терапијата со капецитабин, а во неколку случаи, и по еден месец од прекилот на терапијата со капецитабин. При една клиничка студија за фармакокинетски интеракции, било утврдено дека по еднакратна доза на варфарин од 20 mg, терапијата со капецитабин ја зголемила вредноста на AUC на S-варфаринот за 57%, со 91% зголемување на вредноста на INR. Поради тоа што не бил засегнат метаболизмот на R-варфарин, овие резултати укажуваат дека капецитабин врши надолна регулација (инхибиција) на изозимот 2C9, но нема влијание врз изозимите 1A2 и 3A4. Потребно е редовно следење на пациентите кои земаат антикоагулантни кумарински деривати истовремено со капецитабин поради можните промени во нивните коагулациски параметри (PT или INR), и потребно е соодветно прилагодување на дозата на антикоагулантот.

Фенитоин



При истовремената употреба на капецитабин со фенитоин, биле забележани зголемени плазматски концентрации на фенитоин, што во поединечни случаи довело до појава на симптоми на интоксикација со фенитоин. Пациентите кои земаат фенитоин во комбинација со капецитабин треба редовно да се следат заради можното зголемување на плазматските концентрации на фенитоин.

Фолинска киселина/фолна киселина

Една комбинирана студија со капецитабин и фолинска киселина докажала дека фолинската киселина нема големо влијание врз фармакокинетиката на капецитабин и неговите метаболити. Сепак, фолинската киселина има влијание врз фармакодинамиката на капецитабин и неговата токсичност може да се зголеми од страна на фолинската киселина: максималната толерабилна доза (MTD) на капецитабин како монотерапија при интермитентен терапевтски режим изнесува 3000 mg/m^2 дневно, додека максималната толерабилна доза кога капецитабин бил комбиниран со фолинска киселина (30 mg перорално, два пати дневно) изнесува само 2000 mg/m^2 дневно. Зголемената токсичност може да биде значајна при префрлање од 5 FU/LV на режим со капецитабин. Ова исто така може да биде значајно кога фолната киселина се користи како додаток при дефицит на фолати, поради сличноста помеѓу фолинска киселина и фолна киселина.

Антацид

Било проучувано влијанието на антацидите кои содржат алуминиум хидроксид и магнезиум хидроксид врз фармакокинетиката на капецитабин. Било утврдено благо зголемување на плазматските концентрации на капецитабин и на еден од неговите метаболити (5'-DFCR). Не било забележано влијание врз 3-те главни метаболити (5'-DFUR, 5-FU и FBAL).

Алопуринол

Биле забележани интеракции на алопуринол со 5-FU, попатени со можно намалување на ефикасноста на 5-FU. Истовремената употреба на алопуринол со капецитабин треба да се избегнува.

Интерферон алфа

Вредноста на MTD (максимална толерабилна доза) на капецитабин била 2000 mg/m^2 дневно во комбинација со интерферон алфа- 2a (3 MIU/m^2 дневно) во споредба со 3000 mg/m^2 дневно кога капецитабин бил користен како монотерапија.

Радиотерапија

Вредноста на MTD (максимална толерабилна доза) на капецитабин како монотерапија при интермитентен режим изнесува 3000 mg/m^2 дневно, додека во комбинација со радиотерапија за ректален карцином, MTD на капецитабин изнесува 2000 mg/m^2 дневно, при употребата на континуирана шема, или кога бил даван дневно од понеделник до петок во рамки на 6-неделен тек на радиотерапија.

Оксалиплатин

Не биле забележани клинички значајни разлики во изложеноста на капецитабин или неговите метаболити, слободната или вкупната платина, кога капецитабин бил администриран во комбинација со оксалиплатин или во комбинација со оксалиплатин и бевацизумаб.

Бевацизумаб

Не било забележано клинички значајно дејство на бевацизумаб на фармакокинетските параметри на капецитабин или на неговите метаболити во присуство на оксалиплатин.

Интеракција со храна

Во сите клинички испитувања, пациентите биле советувани да го земаат капецитабин во период од 30 минути по оброкот. Поради тоа што сегашните податоци за безбедноста и ефикасноста се базираат на администрацијата со храна, се препорачува капецитабин да се администрира со



храна. Администрацијата со храна ја намалува стапката на апсорпција на капецитабин (погледнете во точка 5.2).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Жени во репродуктивен период/Контрацепција кај мажи и жени

Жените кои се во репродуктивен период треба да се советуваат да не забременат додека се на терапија со капецитабин. Ако пациентката забремени за време на третманот со капецитабин, мора да и се објасни потенцијалната опасност за фетусот. За време на терапијата треба да се користи ефикасен метод на контрацепција во времетраење од 6 месеци по последната доза од капецитабин.

Врз база на наодите за генетската токсичност, машките пациенти кои имаат женски партнери кои се со репродуктивен потенцијал треба да користат ефикасен метод на контрацепција за време на терапијата и во период од 3 месеци по последната доза на капецитабин.

Бременост

Не постојат студии за употребата на капецитабин кај бремени жени, но сепак треба да се претпостави дека капецитабин може да му наштети на фетусот, ако се администрира кај бремени жени. Во студиите за репродуктивна токсичност кај животни, администрацијата на капецитабин предизвикала смртност на ембрионот и тератогеност. Овие наоди се очекувани дејства на флуоропиримидинските деривати. Употребата на капецитабин за време да бременоста е контраиндицирана.

Доење

Не е познато дали капецитабин се излучува во мајчиното млеко кај луѓето. Не се спроведени студии за да се процени влијанието на капецитабин врз излучувањето на млеко или негово присуство во млекото кај луѓето. Кај глвците во период на лактација, во млекото биле пронајдени значителни количини на капецитабин и неговите метаболити. Затоа што не е познат потенцијалот за несакани дејства кај децата кои се дојат, потребно е да се прекине доењето додека се прима терапијата со капецитабин и во наредните 2 недели по последната доза.

Плодност

Нема податоци за влијание врз плодноста на лекот Екансија. Главните пивот студии за лекот Екансија вклучуваат жени во репродуктивен период и мажи, но само ако тие се согласиле да користат прифатлив метод на контрацепција за да се избегне бременоста за време на студијата и во еден разумен период по завршувањето на студијата.

Во студиите на животни биле забележани дејства на плодноста (погледнете во точка 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Екансија има мало или умерено влијание врз способноста за возење и за ракување со машини. Капецитабин може да предизвика вртоглавица, замор и гадење.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Вкупниот безбедносен профил на капецитабин се заснова на податоци од повеќе од 3.000 пациенти третирани со капецитабин како монотерапија или капецитабин во комбинација со различни хемотераписки режими при повеќе различни индикации. Безбедносните профили на монотерапијата со капецитабин при метастатски карцином на дојка, метастатски колоректален карцином и дополнителните популации со карцином на колон се компарабилни. Погледнете во точка 5.1 за детали од главните студии, вклучувајќи ги и дизајните на студиите и главните резултати во однос на ефикасноста.



Најчесто пријавени и/или клинички релевантни несакани дејства поврзани со терапијата со лекот биле гастроинтестиналните нарушувања (особено дијареа, гадење, повраќање, абдоминална болка, стоматитис), дланка-стапало (hand-foot) синдром (палмарно-плантарна еритродисестезија), замор, астенија, анорексија, кардиотоксичност, зголемена ренална дисфункција кај пациенти со претходно постоечка компромитирана ренална функција и тромбоза/емболија.

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства за кои истражувачот смета дека се можни, веројатно поврзани, или дека постои и најмала можност да бидат поврзани со администрацијата на капецитабин, се наведени во табела 4 во однос на капецитабин даден како монотерапија, и во табела 5 во однос на капецитабин даден во комбинација со различни хемотераписки режими при повеќе различни индикации. Следните категории се користат за да се дефинира честотата на појавување на несаканите дејства: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), помалку чести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), ретки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$), многу ретки ($<1/10\,000$). Во рамки на секоја категорија, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

Монотерапија со капецитабин

Во табела 4 се наведени несаканите дејства поврзани со употребата на капецитабин како монотерапија врз основа на збирната анализа на безбедносните податоци од три големи студии во кои биле вклучени повеќе од 1.900 пациенти (студиите M66001, SO14695 и SO14796). Несаканите дејства се додадени во рамки на соодветната категорија на честота на појавување, врз основа на вкупната инциденца од збирната анализа.

Табела 4 Преглед на поврзани несакани дејства пријавени кај пациенти третирани со капецитабин како монотерапија

Поединечни системи на органи	Многу чести <i>Сите степени</i>	Чести <i>Сите степени</i>	Помалку чести <i>Тешки и/или опасни по живот (степен 3-4), или што се сметаат за медицински релевантни</i>	Ретки/Многу ретки (Пост-маркетиншко искуство)
Инфекции и инфестации	-	херпесна вирусна инфекција, назофарингитис, инфекција на долниот респираторен тракт	сепса, инфекција на уринарниот тракт, целулитис, тонзилитис, фарингитис, орална кандидијаза, грип, гастроентеритис, габична инфекција, инфекција, гингивален апсцес	
Бенигна, малигна и неодредена неоплазма	-	-	липом	
Нарушувања на крвта и лимфното ткиво	-	неутропенија, анемија	фебрилна неутропенија, панцитопенија, гранулоцитопенија,	

Поединечни системи на органи	Многу чести <i>Сите степени</i>	Чести <i>Сите степени</i>	Помалку чести <i>Тежки и/или опасни по живот (степен 3-4), или што се сметаат за медицински релевантни</i>	Ретки/Многу ретки (Пост-маркетиншко искуство)
			тромбоцитопенија, леукопенија, хемолитичка анемија, зголемен Интернационален Нормализиран Индекс (INR) / пролонгирано протромбинско време	
Нарушувања на имунолошкиот систем	-	-	хиперсензитивност	ангиоедем (ретки)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	анорексија	дехидратација, намалена телесна тежина	дијабетес, хипокалемија, нарушување на апетитот, малнутриција, хипертриглицеридемија	
Психијатриски нарушувања	-	инсомнија, депресија	конфузна состојба, паничен напад, депресивно расположение, намалено либидо	
Нарушувања на нервниот систем	-	главоболка, летаргија, вртоглавица, параестезија, дисгезија	афазии, нарушување на меморијата, атаксија, синкопа, нарушена рамнотежа, сензорни нарушувања, периферна невропатија	токсична леукоенцефалопатија (многу ретко)
Нарушувања на очите	-	зголемена лакримација, конјунктивитис, иритација на очите	намалена острина на вид, диплопија	стеноза на лакримален канал (ретко), корнеални пореметувања (ретко), кератитис (ретко), пунктатен кератитис (ретко)
Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт	-	-	вертиго, болка во ушите	
Кардијални нарушувања	-	-	нестабилна ангина, ангина пекторис, исхемија/инфаркт на миокардот	вентрикуларна фибрилација (ретко), пролонгирање на QT

Поединечни системи на органи	Многу чести <i>Сите степени</i>	Чести <i>Сите степени</i>	Помалку чести <i>Тешки и/или опасни по живот (степен 3-4), или што се сметаат за медицински релевантни</i>	Ретки/Многу ретки (Пост-маркетиншко искуство)
			миокард, атријална фибрилација, аритмија, тахикардија, синусна тахикардија, палпитации	интервал (ретко), Torsade de pointes (ретко), брадикардија (ретко), вазоспазам (ретко)
Васкуларни нарушувања	-	тромбофлебитис	длабока венска тромбоза, хипертензија, петехии, хипотензија, напливи на топлина, периферно студенило	
Респираторни, торакални и медијастинални и нарушувања	-	диспнеа, епистаксис, кашлица, ринореа	пулмонална емболија, пневмоторакс, хемоптизија, астма, диспнеа при напор	
Гастроинтестинални нарушувања	дијареа, повраќање, гадење, стоматитис, абдоминална болка	гастроинтестинално крвавење, запек, болка во горниот дел на стомакот, диспепсија, флатуленција, сува уста	интестинална опструкција, асцит, ентеритис, гастритис, дисфагија, болка во долниот дел на стомакот, езофагитис, абдоминална непријатност, гастроезофагелна рефлуксна болест, колитис, крв во столицата	
Хепатобилијарни нарушувања		хипербилирубинемия, абнормални тестови на функцијата на црниот дроб	Жолтица	хепатална инсуфициенција (ретко), холестатски хепатитис (ретко)
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	синдром на палмарно-плантарна еритродисестезија**	исип, алопеција, еритема, сува кожа, пруритус, хиперпигментација на кожата, макуларен исип, десквамација на кожата, дерматитис, нарушување на пигментацијата, нарушување на	пликови, чир на кожата, исип, уртикарија, фотосензитивна реакција, палмарна еритема, оток на лицето, пурпура, кожен радијациски синдром	кожен лупус еритематозус (ретко), тешки кожни реакции како Стивенс-Джонсов синдром и токсична епидермална некролиза (многу ретко) (погледнете во точка 4.4).

Поединечни системи на органи	Многу чести <i>Сите степени</i>	Чести <i>Сите степени</i>	Помалку чести <i>Тежки и/или опасни по живот (степен 3-4), или што се сметаат за медицински релевантни</i>	Ретки/Многу ретки (Пост-маркетиншко искуство)
		ноктите		
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските		болка во екстремитетите, болка во грбот, артралгија	отекување на зглобовите, болка во коските, болка на лицето, мускулоскелетна вкочанетост, мускулна слабост	
Ренални и уринарни нарушувања			хидронефроза, уринарна инконтиненција, хематурија, ноктурија, зголемен креатинин во крвта	
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите			вагинално крвавење	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	замор, астенија	пирексија, периферен едем, слабост, болка во градите	едем, грозница, болест што личи на грип, (ригор), зголемена телесна температура	

**** Врз основа на постмаркетиншкото искуство, перзистентен или тежок синдром на палмарна-плантарна еритродисестеија на крајот може да доведе до губење на отпечатоците од прстите (погледнете во точка 4.4).**

Комбинирана терапија со капецитабин

Во табела 5 се дадени несаканите дејства поврзани со употребата на капецитабин во комбинација со различни хемотераписки режими при повеќе различни индикации врз основа на безбедносните податоци добиени од повеќе од 3.000 пациенти. Несаканите дејства се додадени во соодветната категорија на честота на појавување (многу чести или чести) во согласност со највисоката инциденца забележана во некое од големите клинички испитувања доколку биле забележани **во прилог на** забележаните несакани дејства при монотерапија со капецитабин, или ако биле забележани **во категорија со повисока честота** во споредба со несаканите дејства при монотерапијата со капецитабин (погледнете во табела 4). Помалку честите несакани дејства на капецитабин при комбинираната терапија соодветствуваат на несаканите дејства забележани при монотерапијата со капецитабин, или при монотерапијата со комбинираниот лек (во литературата и/или соодветните збирни извештаи за особините на лекови).

Некои од несаканите дејства се реакции кои често се забележуваат со комбинираниот лек (на пример, периферна сензорна невропатија со доцетаксел или оксалиплатин, хипертензија забележана со бевацизумаб). Сепак, не може да се исклучи можното влошување на состојбата како резултат на терапијата со капецитабин.

Табела 5 Преглед на несакани дејства забележани кај пациенти третирани со капецитабин во комбинирана терапија во прилог на забележаните при монотерапија со капецитабин или во категорија со повисока честота во споредба со монотерапијата со капецитабин

Поединечни системи на органи	Многу чести <i>Сите степени</i>	Чести <i>Сите степени</i>	Ретки/Многу ретки (Пост-маркетиншко искуство)
Инфекции и инфестации		херпес зостер, инфекција на уринарниот тракт, орална кандидијаза, инфекција на горниот респираторен тракт, ринитис, ирип, + инфекција, орален херпес	
Нарушувања на крвта и лимфното ткиво	+ неутропенија, + леукопенија, + анемија, + неутропенична треска, тромбоцитопенија	депресија на коскена срж, + фебрилна неутропенија	
Нарушувања на имунолошкиот систем		хиперсензитивност	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	намален апетит	хипокалемија, хипонатремија, хипомагнезијемија, хипокалцемија, хипергликемија	
Психијатриски нарушувања	-	нарушено спиење, анксиозност	
Нарушувања на нервиот систем	парестезија, дизестезија, периферна невропатија, периферна сензорна невропатија, дисгезија, главоболка	невротоксичност, тремор, невралгија, хиперсензитивна реакција, хипоестезија	
Нарушувања на очите	зголемена лакримација	визуелни нарушувања, суви очи, болка во очите, визуелно нарушување, замаглување на видот	
Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт	-	тинитус, хипоакус	
Кардијални нарушувања		атријална фибрилација, кардијална исхемија / инфаркт	
Васкуларни нарушувања	седеми на долни екстремитети, хипертензија, емболизам и	поцрвенување, хипотензија, хипертензивна криза, напливи на топлина,	

Поединечни системи на органи	Многу чести <i>Сите степени</i>	Чести <i>Сите степени</i>	Ретки/Многу ретки (Пост-маркетиншко искуство)
	тромбоза	флебитис	
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>	болки во грлото, фарингеална дисестезија	икање, фаринголарингеална болка, дисфонија	
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	констипација, диспепсија,	Хеморагија во горниот дел на гастроинтестиналниот тракт, улцерација на устата, гастритис, абдоминална дистензија, гастроезофагеална рефлуксна болест, орална болка, дисфагија, ректална хеморагија, болка во долниот дел на стомакот, орална дисестезија, орална парестезија, орална хипоестезија, абдоминален дискомфорт	
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>		абнормална хепатална функција	
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	алопеција, нарушување на ноктите	хиперхидроза, еритематозен осип, уртикарија, ноќно потење	
<i>Мускулоскелетни и нарушувања на сврзното ткиво и коските</i>	мијалгија, артралгија, болка во екстремитетите	болка во вилицата, мускулни грчеви, тризмус, мускулна слабост	
<i>Ренални и уринарни нарушувања</i>		хематурија, протеинурија, намален ренален креатинин клиренс, дисурија	акутна ренална инсуфициенција предизвикана од дехидратација (ретко)
<i>Општи нарушувања и состојби на местото на администрација</i>	пирексија, слабост, ⁺ летаргија, нетолеранција на температура	мукозна инфламација, болка во екстремитетите, болка, грозница, болка во градите, болест налик на грип, ⁺ треска, реакција поврзана со инфузијата, реакција на местото на инјектирање, болка на местото на инфузија, болка на местото на инјектирање	
<i>Повреда, труење и процедурални компликации</i>		конфузии	

⁺ За секој термин, одредувањето на честотата е базирано на несаканите дејства од сите степени. За термините означени со "+", одредувањето на честотата е базирано на

несаканите дејства од степен 3 или 4. Несаканите дејства се додадени во согласност со највисоката инциденца забележана во некое од големите испитувања со комбинирана терапија.

Опис на поедини несакани дејства

Дланка-стапало (hand-foot) синдром (погледнете во точка 4.4)

При доза на капецитабин од 1250 mg/m² два пати дневно, дадена на 1-от до 14-от ден на секои 3 недели, била забележана честота на појавување од 53% до 60% на сите степени на hand-foot синдромот при испитувањата со монотерапија со капецитабин (вклучувајќи и студии со дополнителна терапија на карцином на колон, терапија на метастатски колоректален карцином и терапија на карцином на дојка), додека во групата третирана со капецитабин и доцетаксел за метастатски карцином на дојка била забележана честота од 63%. При доза на капецитабин од 1000 mg/m² два пати дневно, дадена на 1-от до 14-от ден на секои 3 недели, била забележана честота на појавување од 22% до 30% на сите степени на hand-foot синдромот при комбинираната терапија со капецитабин.

Мета-анализата на 14 клинички испитувања со податоци од повеќе од 4.700 пациенти третирали со капецитабин како монотерапија или со капецитабин во комбинација со различни хемотераписки режими при повеќе различни индикации (карцином на колон, колоректален карцином, гастричен карцином и карцином на дојка), покажала дека hand-foot синдромот (од сите степени) се појавил кај 2.066 пациенти (43%), по просечно време од 239 [95% CI 201, 288] дена од почетокот на терапијата со капецитабин. При сите комбинирани студии, следните коваријанти биле статистички значајно поврзани со зголемен ризик од развој на hand-foot синдромот: зголемување на почетната доза на капецитабин (грам), намалување на кумулативната доза на капецитабин (0.1*kg), зголемување на релативниот дозен интензитет во првите шест недели, подолго времетраење на проучуваниот третман (недели), зголемување на возраста (на интервали од 10 години), женски пол и добар ECOG статус на изведба при базната линија (0 наспроти ≥1).

Дијареја (погледнете во точка 4.4)

Капецитабин може да предизвика дијареа која била забележана кај 50% од пациентите.

Резултатите од мета-анализата на 14 клинички испитувања со податоци од повеќе од 4.700 пациенти третирали со капецитабин, покажале дека во сите комбинирани студии следните коваријанти биле статистички значајно поврзани со зголемен ризик од развој на дијареа: зголемување на почетната доза на капецитабин (грам), подолго времетраење на проучуваниот третман (недели), зголемување на возраста (на интервали од 10 години) и женскиот пол. Следните коваријанти биле статистички значајно поврзани со намален ризик од развој на дијареа: намалување на кумулативната доза на капецитабин (0,1*kg) и зголемување на релативниот дозен интензитет во првите шест недели.

Кардиотоксичност (погледнете во точка 4.4)

Покрај несаканите дејства опишани во табелите 4 и 5, следните несакани дејства со инциденца помала од 0,1% биле поврзани со употребата на капецитабин како монотерапија врз основа на збирната анализа на податоците за клиничката безбедност од 7 клинички испитувања во кои биле вклучени 949 пациенти (2 клинички испитувања од фаза III и 5 од фаза II на метастатски колоректален карцином и метастатски карцином на дојка): кардиомиопатија, срцева слабост, ненадејна смрт и вентрикуларни екстрасистали.

Енцефалопатија

Покрај несаканите дејства опишани во табелите 4 и 5 и врз основа на горенаведените збирни анализи на податоците за клиничката безбедност добиени од 7 клинички испитувања, енцефалопатијата исто така била поврзана со употребата на капецитабин како монотерапија со инциденца пониска од 0,1 %.



Изложување на здробени или скршени таблети капецитабин:

При изложување на здробени или скршени таблети капецитабин, пријавени се следните несакани реакции: иритација на очите, отекување на очите, исип на кожата, главоболка, парестезија, дијареа, гадење, гастрична иритација и повраќање.

Посебни популации

Постари лица (погледнете во точка 4.2)

Анализата на безбедносните податоци кај пациентите на возраст од 60 години или постари, кои биле третирани со капецитабин како монотерапија и анализата на пациентите третирани со комбинирана терапија од капецитабин и доцетаксел, покажала зголемување на инциденцата за несакани дејства од степен 3 и 4 поврзани со терапијата и на сериозни несакани дејства поврзани со терапијата во споредба со пациентите помлади од 60 години. Исто така, кај пациентите на возраст од 60 години или постари, третирани со комбинацијата на капецитабин и доцетаксел, било забележано порано прекинување на терапијата поради несаканите дејства во споредба со пациентите помлади од 60 години.

Резултатите од мета-анализата на 14 клинички испитувања со податоци од повеќе од 4.700 пациенти третирани со капецитабин, покажале дека при сите студии комбинирано, зголемувањето на возраста (за интервали од 10 години) било статистички значајно поврзано со зголемен ризик од развој на hand-foot синдромот и дијареја, и со намален ризик од појава на неутропенија.

Пол

Резултатите од мета-анализата на 14 клинички испитувања со податоци од повеќе од 4.700 пациенти третирани со капецитабин, покажале дека при сите студии комбинирано, женскиот пол бил статистички значајно поврзан со зголемен ризик од развој на hand-foot синдромот и дијареа, и со намален ризик од појава на неутропенија.

Ренално нарушување (погледнете во точките 4.2, 4.4 и 5.2)

Анализата на безбедносните податоци кај пациентите третирани со капецитабин како монотерапија (колоректален карцином) со постоечки ренални нарушувања, покажала зголемување на инциденцата на појава на несакани дејства од степен 3 и 4 поврзани со терапијата, во споредба со пациентите со нормална ренална функција (36% кај пациентите без ренални нарушувања n=268, наспроти 41% кај пациентите со слаби ренални нарушувања n=257 и 54% кај пациентите со умерени ренални нарушувања n=59, соодветно) (погледнете во точка 5.2). Кај пациентите со умерено нарушена ренална функција, била забележана зголемена стапка на намалување на дозата (44%) наспроти 33% и 32% кај пациентите без или со слаби ренални нарушувања, и била забележана зголемена честота на рано повлекување од терапијата (21% повлекувања за време на првите два тераписки циклуси) наспроти 5% и 8% кај пациентите без или со слаби ренални нарушувања.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми



Манифестациите на акутното предозирање вклучуваат појава на гадење, повраќање, дијареа, мукозитис, иритација и крвање од гастроинтестиналниот тракт и депресија на коскената срцевина.

Третман

Медицинскиот третман на предозирањето треба да вклучи вообичаени терапевтски и супортивни медицински интервенции кои имаат за цел да ги корегираат постоечките клинички манифестации и да спречат можни компликации.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антинеопластични лекови, антиметаболити, АТС код: L01BC06.

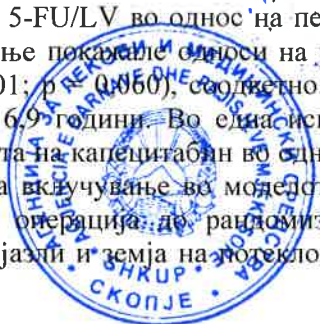
Капецитабин е нецитотоксичен флуоропиримидински карбамат кој функционира како перорално администриран прекурсор на цитотоксичниот 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабин се активира преку неколку ензимски чекори (погледнете во точка 5.2). Ензимот кој учествува во крајното претворање до 5-FU, тимидин фосфорилаза (ThyPase), се наоѓа во туморните ткива, но и во здравите ткива, иако вообичаено во пониски нивоа. Кај човечките ксенографт модели на карцином, капецитабин покажал синергистички ефект во комбинација со доцетаксел, што може да е поврзано со нагорната регулација на тимидин фосфорилазата од страна на доцетаксел.

Постојат докази дека метаболизмот на 5-FU во анаболичниот пат ја блокира реакцијата на метилација на деоксиуридинската киселина до тимидинска киселина, на тој начин нарушувајќи ја синтезата на деоксирибонуклеинската киселина (ДНК). Инкорпорацијата на 5-FU исто така доведува до инхибиција на РНК и на синтезата на протеини. Бидејќи ДНК и РНК се неопходни за делба и раст на клетките, ефектот на 5-FU може да се должи на создавањето на дефицит на тимидин, што предизвикува неурамнотежен раст и смрт на клетката. Ефектите од депривацијата на ДНК и РНК најмногу се забележуваат на оние клетки кои побрзо пролиферираат и кои го метаболизираат 5-FU со побрза стапка.

Карцином на колон и колоректален карцином

Монотерапија со капецитабин при адјувантен карцином на колон

Податоците од една мултицентрична, рандомизирана, контролирана клиничка студија од фаза III кај пациенти со стадиум III (Dukes' C) карцином на колон, ја подржуваат употребата на капецитабин како дополнителна терапија кај пациентите со карцином на колон (ХАСТ Студија; M66001). При оваа студија, 1987 пациенти биле рандомизирани на терапија со капецитабин (доза од 1250 mg/m² два пати дневно во период од 2 недели, проследено со период на пауза од 1 недела, со режим од 3-неделни циклуси во период од 24 недели) или 5-FU и леуковорин (режим на Клиниката Мајо: 20 mg/m² интравенски леуковорин, проследено со 425 mg/m² интравенски болус од 5-FU, на 1-от до 5-от ден, на секои 28 дена, во период од 24 недели). Капецитабин имал во најмала рака еквивалентна ефикасност со интравенскиот 5-FU/LV во однос на периодот на преживување без појава на болест кај популацијата според протокол (однос на ризик 0,92; 95% CI 0,80-1,06). Во целата рандомизирана популација, тестовите за разликата помеѓу капецитабин и 5-FU/LV во однос на периодот на преживување без појава на болест и севкупното преживување покажале односи на ризик од 0,88 (95% CI 0,77 - 1,01; p = 0,068) и 0,86 (95% CI 0,74 - 1,01; p = 0,060), соодветно. Просечниот период на следење во времето на анализата изнесувало 6,9 години. Во една испланирана мултиваријантна Cox анализа, била докажана супериорноста на капецитабин во однос на болусот 5-FU/LV. Следните фактори биле претходно одредени за вклучување во моделот на планот на статистичката анализа: возраст, временски период од операција до рандомизација, пол, почетни нивоа на СЕА, почетни вредности на лимфни јазли и земја на потекло. Во вкупната рандомизирана популација, било



утврдено дека капецитабин е поефикасен во однос на 5-FU/LV, во однос на периодот на преживување без појава на болест (однос на ризик 0,849; 95% CI 0,739 - 0,976; $p = 0,0212$), како и во однос на севкупното преживување (однос на ризик 0,828; 95% CI 0,705 - 0,971; $p = 0,0203$).

Комбинирана терапија при адјувантен карцином на колон

Податоците од една мултицентрична, рандомизирана, контролирана клиничка студија од фаза 3 кај пациенти со стадиум III (Dukes' C) карцином на колон, ја подржуваат употребата на капецитабин во комбинација со оксалиплатин (XELOX), за адјувантна терапија на пациенти со карцином на колон (студија N016968). Во оваа студија, 944 пациенти биле рандомизирани на терапија со 3-неделни циклуси во период од 24 недели со капецитабин (1000 mg/m^2 два пати дневно во рок од 2 недели, проследено со период на пауза од 1 недела) во комбинација со оксалиплатин (130 mg/m^2 интравенска инфузија 2 часа на 1-от ден, на секои 3 недели); 942 пациенти биле рандомизирани на терапија со болус од 5-FU и леуковорин. Во примарната анализа на DFS (преживување без појава на болест) кај ITT (севкупната испитувана) популација, било утврдено дека XELOX е значајно поефикасен во однос на 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; $p=0,0045$). Три годишната стапка на DFS (преживување без појава на болест) изнесувала 71% за XELOX наспроти 67% за 5-FU/LV. Анализата на секундарната мерна точка на RFS (преживување без појава на релапс), ги подржува овие резултати со однос на ризик од 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; $p=0,0024$) за XELOX наспроти 5-FU/LV. XELOX покажал тренд кон супериорна стапка на OS (севкупно преживување) со однос на ризик од 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; $p=0,1486$) кој се преведува како 13% редукција на ризикот од смртност. Пет годишната стапка на севкупно преживување (OS) изнесувала 78% за XELOX наспроти 74% за 5-FU/LV. Податоците за ефикасноста се базираат на просечно време на опсервирање од 59 месеци за OS и 57 месеци за DFS. Стапката на прекин на третманот поради несакани дејства била повисока кај XELOX групата на комбинирана терапија (21%), во споредба со стапката од 9% при монотерапијата со 5-FU/LV, кај севкупната испитувана популација

Монотерапија со капецитабин при метастатски колоректален карцином

Податоците од две идентично дизајнирани, мултицентрични, рандомизирани, контролирани клинички студии од фаза III (S014695; S014796), ја подржуваат употребата на капецитабин како терапија од прва линија на метастатски колоректален карцином. При овие испитувања, 603 пациенти биле рандомизирани на терапија со капецитабин (1250 mg/m^2 два пати дневно во рок од 2 недели, проследено со период на пауза од 1 недела, дадена како 3-неделни циклуси). 604 пациенти биле рандомизирани на терапија со 5-FU и леуковорин (Мауо режим: 20 mg/m^2 леуковорин проследено со 425 mg/m^2 IV болус 5-FU, на 1-от до 5-от ден, на секои 28 дена). Вкупните објективни стапки на одговор кај целата рандомизирана популација (според проценката на истражувачот) биле 25,7% (за капецитабин) наспроти 16,7% (за Мауо режимот); $p < 0,0002$. Просечното време до прогресија изнесувало 140 дена (за капецитабин) наспроти 144 дена (за Мауо режимот). Просечното преживување било 392 дена (за капецитабин) наспроти 391 ден (за Мауо режимот). Во моментов не се достапни компаративни податоци за монотерапијата на колоректален карцином со капецитабин во однос на комбинираните режими од прва линија.

Комбинирана терапија од прва линија на метастатски колоректален карцином

Податоците од една мултицентрична, рандомизирана, контролирана клиничка студија од фаза III (N016966) ја подржуваат употребата на капецитабин во комбинација со оксалиплатин или во комбинација со оксалиплатин и бевацизумаб како терапија од прва линија на метастатски колоректален карцином. Студијата се состоела од два дела: почетен дел од 2 групи при кој 634 пациенти биле рандомизирани на две различни терапевтски групи, вклучувајќи XELOX или FOLFOX-4, и последователен 2x2 факторијален дел, при кој 1.401 пациенти биле рандомизирани во четири различни терапевтски групи, вклучувајќи XELOX плус плацебо, FOLFOX-4 плус плацебо, XELOX плус бевацизумаб и FOLFOX-4 плус бевацизумаб. Погледнете ја табела 6 во однос на терапевтските режими.

Табела 6: Терапевтски режими во Студијата N016966 (mCRC)

Терапија	Почетна доза	Шема
----------	--------------	------

	Терапија	Почетна доза	Шема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 + Бевацизумаб	Оксалиплатин	85 mg/m ² интравенски 2 часа	Оксалиплатин на 1-от Ден, на секои 2 недели
	Леуковорин	200 mg/m ²	Леуковорин на 1-от и 2-от ден, на секои 2 недели
	5-Флуороурацил	интравенски 2 часа 400 mg/m ² интравенски болус, проследено со 600 mg/m ² интравенски 22 часа	5-флуороурацил интравенски болус/инфузија, на секој 1 Ден и 2 Ден, на секои 2 недели
	Плацебо или Бевацизумаб	5 mg/kg интравенски 30-90 минути	1 Ден, пред FOLFOX-4, на секои 2 недели
XELOX или XELOX+ Бевацизумаб	Оксалиплатин	130 mg/m ² интравенски 2 часа	Оксалиплатин на 1-от ден, на секои 3 недели
	Капецитабин	1000 mg/m ² орално два пати дневно	Капецитабин орално двапати на ден во тек на 2 недели (проследено со 1 недела пауза од терапија)
	Плацебо или Бевацизумаб	7,5 mg/kg интравенски 30-90 минути	1 Ден, пред XELOX, на секои 3 недели
5- флуороурацил: интравенска болус инјекција веднаш по леуковорин			

Неинфериорноста кај групите третирани со XELOX во споредба со групата третирани со FOLFOX-4 во севкупната споредба, била демонстрирана во однос на преживувањето без прогресија кај соодветната популација на пациенти и кај севкупната испитувана популација (Intent to Treat - што требало да се третира) (погледнете во табела 7). Резултатите укажуваат на тоа дека XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 во однос на севкупното преживување (погледнете во табела 7). Споредбата на XELOX плус бевацизумаб наспроти FOLFOX-4 плус бевацизумаб била претходно одредена анализа за испитување. При оваа споредба на тераписката подгрупа, XELOX плус бевацизумаб бил сличен во споредба со FOLFOX-4 плус бевацизумаб во однос на преживувањето без прогресија (однос на ризик 1,01; 97,5% CI 0,84 - 1,22). Просечното следење во времето на примарните анализи кај севкупната испитувана популација изнесувало 1,5 години. Податоците од анализите по дополнителното следење од 1 година, се исто така вклучени во табела 7. Сепак, анализата на преживувањето без прогресија при терапијата не ги потврдила резултатите од генералната анализа на преживувањето без прогресија и севкупното преживување: односот на ризик од XELOX наспроти FOLFOX-4 било 1,24 со 97,5% CI 1,07 - 1,44. Иако чувствителните анализи покажале дека разликите во распоредите на режимите и времето на проценка на туморот имаат влијание врз анализата на преживувањето без прогресија во рамки на терапијата, не било најдено целосно објаснување за овој резултат.

Табела 7: Главни резултати за ефикасноста на анализата на неинфериорност на Студијата N016966

ПРИМАРНА АНАЛИЗА		
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)		
Популација	Просечно време до појава на настан (Денови)	HR (97,5% CI)
Параметар: Преживување без прогресија		
EPP	241	259 1,05 (0,94; 1,18)

ПРИМАРНА АНАЛИЗА			
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Параметар: Свкупно преживување			
ERP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ДОПОЛНИТЕЛНА 1 ГОДИНА НА СЛЕДЕЊЕ			
Популација	Просечно време до појава на настан (Денови)		HR (97,5% CI)
Параметар: Преживување без прогресија			
ERP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Параметар: Свкупно преживување			
ERP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*ERP=eligible patient population (соодветна група на пациенти) **ITT=intent-to-treat population (популација што треба да се третира - свкупна испитувана популација).

Во една рандомизирана, контролирана студија од фаза III (CAIRO), бил проучуван ефектот на употребата на капецитабин со почетна доза од 1000 mg/m² во рок од 2 недели на секои 3 недели, во комбинација со иринотекан како терапија од прва линија кај пациенти со метастатски колоректален карцином. 820 пациенти биле рандомизирани да примаат секвенцијална терапија (n=410) или комбинирана терапија (n=410). Секвенцијалната терапија се состоела од терапија од прва линија со капецитабин (1250 mg/m² два пати дневно, во рок од 14 дена), терапија од втора линија со иринотекан (350 mg/m² на 1-от ден) и терапија од трета линија со комбинација од капецитабин (1000 mg/m² два пати дневно, во рок од 14 дена) со оксалиплатин (130 mg/m² на 1-от ден). Комбинираната терапија се состоела од терапија од прва линија со капецитабин (1000 mg/m² два пати дневно, во рок од 14 дена) во комбинација со иринотекан (250 mg /m² на 1-от ден) (XELIRI) и терапија од втора линија со капецитабин (1000 mg/m² два пати дневно, во рок од 14 дена) плус оксалиплатин (130 mg/m² на 1-от ден). Сите тераписки циклуси биле администрирани на интервали од 3 недели. При терапијата од прва линија, просечното преживување без прогресија кај свкупната испитувана популација изнесувало 5,8 месеци (95% CI 5,1 - 6,2 месеци) за монотерапијата со капецитабин и 7,8 месеци (95% CI 7,0 - 8,3 месеци; p=0,0002) за терапијата со XELIRI.

Сепак, ова било поврзано со зголемена инциденца на гастроинтестинална токсичност и неутропенија за време на терапијата од прва линија со XELIRI (26% за XELIRI и 11% за терапијата од прва линија со капецитабин).

XELIRI бил споредуван со комбинација со 5-FU + иринотекан (FOLFIRI) во три рандомизирани студии кај пациенти со метастатски колоректален карцином. Режимите со XELIRI вклучувале капецитабин 1000 mg/m² два пати дневно на 1-от до 14-от ден, на тринеделен циклус во комбинација со иринотекан во доза од 250 mg/m² на 1-от ден. Во најголемата студија (BICC-C), пациентите биле рандомизирани да примаат свесно ("open label") FOLFIRI (n = 144), болус на 5 FU (mFOL) (n = 145) или XELIRI (n = 141), и биле дополнително рандомизирани на двојно слепа терапија со целексиксб или плацебо. Просечниот период на преживување без прогресија изнесувал 7,6 месеци за FOLFIRI, 5,9 месеци за mFOL (p = 0,004) во споредба со FOLFIRI, и 5,8 месеци за XELIRI (p = 0,015). Средниот период на свкупно преживување изнесувал 23,1 месеци за FOLFIRI, 17,6 месеци за mFOL (p = 0,09) и 18,9 месеци за XELIRI (p = 0,27). Кај пациентите третирани со XELIRI се појавила поизразена гастроинтестинална токсичност во споредба со FOLFIRI (дијареа кај 48% и 14% од испитаници за XELIRI и FOLFIRI соодветно).

Во студијата EORTC пациентите биле рандомизирани да примаат open label FOLFIRI (n = 41) или XELIRI (n = 44) со дополнителна рандомизација на двојно слепа терапија со целексиксб или плацебо. Средното време на преживување (PFS) без прогресија и времето на свкупно преживување (OS) биле пократки за XELIRI за разлика од FOLFIRI (PFS 5,9 наспроти 9,6 месеци и OS 14,8 наспроти 19,9 месеци), и во прилог на тоа кај пациентите кои примале



терапия со XELIRI биле пријавени зголемени стапки на појава на дијареа (41% за XELIRI, 5.1% за FOLFIRI).

Во студијата објавена од страна на Skof et al, пациентите биле рандомизирани на терапија со FOLFIRI или XELIRI. Вкупната стапка на одговор изнесувала 49% за XELIRI и 48% кај групата третирана со FOLFIRI ($p = 0,76$). На крајот на лекувањето, кај 37% од пациентите третираните со XELIRI и 26% од пациентите од групата што примала FOLFIRI повеќе не постоеле докази за болеста ($p = 0,56$). Токсичноста помеѓу третманите била слична, со исклучок на неутропенијата која била пријавена почесто кај пациентите третираните со FOLFIRI.

Во анализата на Montagnani et al се користени резултатите од горенаведените три студии за да се обезбеди целосна анализа на рандомизираниите студии за споредба на тераписките режими со FOLFIRI и XELIRI, при терапијата на метастатски колоректален карцином. Значително намалување на ризикот од прогресија било поврзано со FOLFIRI (HR, 0,76; 95% CI, 0,62-0,95; $P < 0,01$), резултат кој делумно се должи на слабата толеранција на користените режими со XELIRI.

Податоците од една рандомизирана клиничка студија (Souglakos et al, 2012) во која биле споредени FOLFIRI + бевацизумаб со XELIRI + бевацизумаб не покажале значителни разлики помеѓу третманите во однос на преживувањето без прогресија или севкупното преживување. Пациентите биле рандомизирани на терапија со FOLFIRI плус бевацизумаб (Група-А, $n=167$) или XELIRI плус бевацизумаб (Група-Б, $n=166$). За Групата Б, режимот со XELIRI кој се користел бил доза капецитабин од 1000 mg/m^2 два пати дневно, во тек на 14 дена + иринотекан 250 mg/m^2 на 1-от ден. Просечното преживување без прогресија (PFS) изнесувало 10,0 и 8,9 месеци; $p = 0,64$, вкупното преживување изнесувало 25,7 и 27,5 месеци; $p = 0,55$ и стапките на одговор биле 45,5 и 39,8%; $p = 0,32$ кај групите третираните со FOLFIRI-Бевацизумаб и XELIRI-Бевацизумаб, соодветно. Пациентите кои биле третираните со XELIRI + бевацизумаб пријавиле значително повисока инциденца на дијареа, фебрилна неутропенија и реакции на кожата на рацете, во споредба со пациентите третираните со FOLFIRI + бевацизумаб, со значително зголемување на одложувањата на третманот, намалувањето на дозата и прекинувањето на терапијата.

Податоците од една мултицентрична, рандомизирана, контролирана студија од фаза II (AIO KRK 0604), ја подржуваат употребата на капецитабин со почетна доза од 800 mg/m^2 во рок од 2 недели на секои 3 недели, во комбинација со иринотекан и бевацизумаб како терапија од прва линија кај пациенти со метастатски колоректален карцином. 120 Пациенти биле рандомизирани на режим со модифициран XELIRI со капецитабин 800 mg/m^2 два пати дневно во тек на две недели, проследен со 7-дневен период на пауза, иринотекан (200 mg/m^2 како 30-минутна инфузија на 1-от ден, на секои 3 недели) и бевацизумаб ($7,5 \text{ mg/kg}$ како 30 до 90-минутна инфузија на 1-от ден, на секои 3 недели); 127 пациенти биле рандомизирани на терапија со капецитабин (1000 mg/m^2 двапати дневно во период од две недели проследено со 7-дневен период на пауза), оксалиплатин (130 mg/m^2 како 2-часовна инфузија на 1-от ден на секои 3 недели) и бевацизумаб ($7,5 \text{ mg/kg}$ како 30 до 90- минутна инфузија на 1-от ден, на секои 3 недели). По просечното времетраење на следењето на изучуваната популација од 26,2 месеци, одговорите на третманот се покажани во следната табела:

Табела 8 Главни резултати за ефикасноста на Студијата AIO KRK

XELOX + бевацизумаб (ITT: N=127)		Модифициран XELOX + бевацизумаб (ITT: N=120)	Стапка на ризик 95% CI Р вредност
Преживување без прогресија по 6 месеци			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	-
Просечно преживување без прогресија			
ITT	10.4 месеци	12.1 месеци	0.93

95% CI	9.0 - 12.0	10.8 - 13.2	0.82 - 1.07 P=0.30
Просечно севкупно преживување			
ITT	24.4 месеци	25.5 месеци	0.90
95% CI	19.3 - 30.7	21.0 - 31.0	0.68 - 1.19 P=0.45

Комбинирана терапија при терапија од втора линија на метастатски колоректален карцином

Податоците од една мултицентрична, рандомизирана, контролирана клиничка студија од фаза III (N016967), ја подржуваат употребата на капецитабин во комбинација со оксалиплатин како терапија од втора линија на метастатски колоректален карцином. При ова испитување, 627 пациенти со метастатски колоректален карцином кои биле на претходна терапија со иринотекан во комбинација со флуоропиримидински режим како терапија од прва линија, биле рандомизирани на терапија со XELOX или FOLFOX-4. За дозниот распоред на XELOX и FOLFOX-4 (без додавање на плацебо или бевацизумаб), погледнете во табела 6. Било покажано дека XELOX не е помалку ефикасен од FOLFOX-4 во однос на стапката на преживување без прогресија во популацијата според протокол и во севкупната испитувана популација (погледнете во табела 9). Резултатите укажуваат дека XELOX е еквивалентен на FOLFOX-4 во однос на севкупното преживување (погледнете во табела 9). Просечното следење во времето на примарните анализи кај севкупната испитувана популација изнесувало 2,1 години; податоците од анализите по следењето од дополнителни 6 месеци се исто така вклучени во табела 9.

Табела 9: Главни резултати за ефикасноста на анализата на неинфериорност на Студијата N016967

ПРИМАРНА АНАЛИЗА			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314)	
Популација а	Просечно време до појава на настан (Денови)		HR (95% CI)
Параметар: Преживување без прогресија			
PPP	154	168	1.03 (0.87; 1.24)
ITT	144	146	0.97 (0.83; 1.14)
Параметар: Севкупно преживување			
PPP	388	401	1.07 (0.88; 1.31)
ITT	363	382	1.03 (0.87; 1.23)
ДОПОЛНИТЕЛНИ 6 МЕСЕЦИ НА СЛЕДЕЊЕ			
Популација а	Просечно време до појава на настан (Денови)		HR (95% CI)
Параметар: Преживување без прогресија			
PPP	154	166	1.04 (0.87; 1.24)
ITT	143	146	0.97 (0.83; 1.14)
Параметар: Севкупно преживување			
PPP	393	402	1.05 (0.88; 1.27)
ITT	363	382	1.02 (0.86; 1.21)

*PPP= per-protocol population (популација според протокол); **ITT= intent-to-treat population (популација што треба да се третира - севкупна испитувана популација).

Гастричен карцином во напредна фаза

Податоците од една мултицентрична, рандомизирана, контролирана клиничка студија од фаза III (ML17032) кај пациенти со гастричен карцином во напредна фаза, ја подржуваат употребата на капецитабин како терапија од прва линија при гастричен карцином во напредна фаза. При оваа студија, 160 пациенти биле рандомизирани на терапија со капецитабин (1000 mg/m² два пати дневно во период од 2 недели, проследени со период на пауза од 7 дена) и цисплатин (80

mg/m² како инфузија од 2 часа, на секои 3 недели). Вкупно 156 пациенти биле рандомизирани на терапија со 5-FU (800 mg/m² дневно, континуирана инфузија на 1-от до 5-от ден, на секои 3 недели) и цисплатин (80 mg/m² како инфузија од 2 часа на 1-от ден, на секои 3 недели). Капецитабин во комбинација со цисплатин не бил инфериорен во однос на 5-FU во комбинација со цисплатин во однос на стапката на преживување без прогресија во анализата на популацијата според протокол (однос на ризик 0,81; 95% CI 0,63 - 1,04). Просечната стапка на преживување без прогресија изнесувало 5,6 месеци (капецитабин + цисплатин) наспроти 5,0 месеци (5-FU + цисплатин). Односот на ризик за времетраењето на преживувањето (свкупно преживување) бил сличен со односот на ризик за преживувањето без прогресија (однос на ризик 0,85; 95% CI 0,64 - 1,13). Просечното времетраење на преживувањето било 10,5 месеци (за капецитабин + цисплатин) наспроти 9,3 месеци (за 5-FU + цисплатин).

Податоците од една рандомизирана, мултицентрична студија од фаза III во која биле споредувани капецитабин со 5-FU и оксалиплатин со цисплатин кај пациенти со гастричен карцином во напредна фаза, ја подржуваат употребата на капецитабин како терапија од прва линија при гастричен карцином во напредна фаза (REAL-2). Во ова испитување, 1.002 пациенти биле рандомизирани во 2x2 факторијална шема во една од следните 4 групи:

- ECF: епирубицин (50 mg/m² болус на 1-от ден, на секои 3 недели), цисплатин (60 mg/m² инфузија од 2 часа на 1-от ден, на секои 3 недели) и 5-FU (200 mg/m² дневно со континуирана инфузија преку централна линија).
- ECX: епирубицин (50 mg/m² болус на 1-от ден, на секои 3 недели), цисплатин (60 mg/m² инфузија од 2 часа на 1-от ден, на секои 3 недели) и капецитабин (625 mg/m² два пати дневно, континуирано).
- EOF: епирубицин (50 mg/m² болус на 1-от ден, на секои 3 недели), оксалиплатин (130 mg/m² како инфузија од 2 часа на 1-от ден, на секои 3 недели) и 5-FU (200 mg/m² дневно со континуирана инфузија преку централна линија).
- EOX: епирубицин (50 mg/m² болус на 1-от ден, на секои 3 недели), оксалиплатин (130 mg/m² инфузија од 2 часа на 1-от ден, на секои 3 недели) и капецитабин (625 mg/m² два пати дневно, континуирано).

Примарните анализи на ефикасноста кај популацијата според протокол, покажале неинфериорност во однос на свкупното преживување за капецитабин наспроти режимите базирани на 5-FU (однос на ризик 0,86; 95% CI 0,8 - 0,99) и за режимите базирани на оксалиплатин наспроти цисплатин (однос на ризик 0,92; 95% CI 0,80 - 1,1). Просечното време на свкупно преживување изнесувало 10,9 месеци за режимите базирани на капецитабин и 9,6 месеци за режимите базирани на 5-FU. Просечното време на свкупно преживување изнесувало 10,0 месеци за режимите базирани на цисплатин и 10,4 месеци за режимите базирани на оксалиплатин.

Капецитабин бил исто така користен и во комбинација со оксалиплатин за терапија на гастричен карцином во напредна фаза. Студиите со капецитабин како монотерапија укажуваат дека капецитабин е активен при гастричен карцином во напредна фаза.

Мета-анализа на карцином на колон, колоректален карцином и гастричен карцином во напредна фаза

Мета-анализата на шест клинички испитувања (студиите SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) ја подржува употребата на капецитабин како замена за 5-FU при монотерапија и комбинирана терапија на гастроинтестинален карцином. Збирната анализа вклучила 3.097 пациенти третирани со режими кои содржат капецитабин и 3.074 пациенти третирани со режими кои содржат 5-FU. Просечното време на свкупно преживување изнесувало 703 дена (95% CI: 671; 735) кај пациентите третирани со режими кои содржат капецитабин и 683 дена (95% CI: 646; 715) кај пациентите третирани со режими кои содржат 5-FU. Односот на ризик во врска со свкупното преживување изнесувал 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489), што укажува на тоа дека режимите кои содржат капецитабин не се инфериорни во однос на режимите што содржат 5-FU.



Карцином на дојка

Комбинирана терапија со капецитабин и доцетаксел на локално напреднат или метастатски карцином на дојка

Податоците од една мултицентрична, рандомизирана, контролирана клиничка студија од фаза III, ја подржуваат употребата на капецитабин во комбинација со доцетаксел за терапија на пациенти со локално напреднат или метастатски карцином на дојка, по неуспех на цитотоксичната хемотерапија, вклучувајќи го и антрациклин. Во оваа студија, 255 пациенти биле рандомизирани на терапија со капецитабин (1250 mg/m^2 два пати дневно во период од 2 недели, проследено со период на пауза од 1 недела и доцетаксел 75 mg/m^2 интравенска инфузија од 1 час, на секои 3 недели). 256 пациенти биле рандомизирани на терапија само со доцетаксел (100 mg/m^2 интравенска инфузија од 1 час, на секои 3 недели). Преживувањето било поголемо кај комбинацијата капецитабин + доцетаксел ($p=0,0126$). Просечното преживување било 442 дена (капецитабин + доцетаксел) наспроти 352 дена (само доцетаксел). Вкупните стапки на објективен одговор во целата рандомизирана популација (проценка на истражувачот) биле 41,6% (капецитабин + доцетаксел) наспроти 29,7% (само доцетаксел); $p = 0,0058$. Времето до прогресија било подобро кај капецитабин + доцетаксел комбинацијата ($p<0,0001$). Просечното време до прогресија било 186 дена (капецитабин + доцетаксел) наспроти 128 дена (само доцетаксел).

Монотерапија со капецитабин по неуспех на терапија со таксани, хемотерапија со антрациклин и за пациенти кај кои што не е индицирана терапија со антрациклин

Податоците од две мултицентрични, клинички испитувања од фаза II, ја подржуваат употребата на монотерапија со капецитабин во терапијата на пациентите по неуспех на терапијата со таксани и хемотераписки режим кој содржи антрациклин или за пациенти кај кои што не е индицирана натамошна терапија со антрациклин. Во овие испитувања, вкупно 236 пациенти биле третирани со капецитабин (1250 mg/m^2 два пати дневно, во период од 2 недели проследено со период на пауза од 1 недела). Вкупните стапки на објективен одговор (проценка на истражувачот) биле 20% (за првото испитување) и 25% (за второто испитување). Просечното време до прогресија изнесувало 93 и 98 дена. Просечното време на преживување изнесувало 384 и 373 дена.

Сите индикации

Мета-анализата на 14 клинички испитувања со податоци од повеќе од 4.700 пациенти третирани со капецитабин како монотерапија или капецитабин во комбинација со различни хемотераписки режими при повеќе индикации (карцином на колон, колоректален карцином, гастричен карцином и карцином на дојка), докажа дека пациентите на терапија со капецитабин кај кои се развива hand-foot синдром (HFS) имаат подолго вкупно време на преживување во споредба со пациентите без HFS: просечно вкупно преживување од 1.100 дена (95% CI 1007; 1200), наспроти 691 ден (95% CI 638;754), со однос на ризик од 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетиката на капецитабин била анализирана во дозен дозоз од $502 - 3514 \text{ mg/m}^2$ дневно. Параметрите на капецитабин, 5'-деокси-5-флуороуридин (5'-DFCR) и 5'-деокси-5-флуороуридин (5'-DFUR) измерени на 1-от и 14-от ден биле слични. Вредноста на AUC за 5-FU била за 30% - 35% повисока на 14-от ден. Намалувањето на дозата на капецитабин ја намалува системската изложеност на 5-FU повеќе од дозно-пропорционално, поради нелинеарната фармакокинетика на активниот метаболит.

Апсорпција

По перорална администрација, капецитабин брзо и екстензивно се апсорбира, проследено со екстензивна конверзија во метаболитите, 5'-DFCR и 5'-DFUR. Администрацијата со храна ја намалува стапката на апсорпција на капецитабин, но тоа резултира само со мало влијание на

AUC на 5'-DFUR и на AUC на последователниот метаболит 5-FU. При доза од 1.250 mg/m^2 на 14-тиот ден земена по оброк, максималните плазматски концентрации на капецитабин (C_{max} мерено во $\mu\text{g/ml}$), како и на 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL изнесувале 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 и 5,46, соодветно. Времето до постигнување на максималните плазматски концентрации (T_{max} во часови) изнесувало 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 и 3,34. Вредностите за $AUC_{0-\infty}$ во $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ биле 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 и 36,3.

Дистрибуција

In vitro студиите на хуманата плазма укажуваат дека капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU се 54%, 10%, 62% и 10% врзани за протеините, главно за албумин.

Биотрансформација

Капецитабин најпрво се метаболизира преку хепаталната карбоксилестераза до 5'-DFCR, кој потоа се конвертира до 5'-DFUR од страна на цитидин деаминаза, главно лоцирана во црниот дроб и туморозните ткива. Потоа настанува натамошна каталитичка активација на 5'-DFUR од страна на тимидин фосфорилаза (ThyPase). Ензимите вклучени во каталитичката активација се наоѓаат во туморните ткива, но и во нормалните ткива, иако вообичаено во пониски нивоа. Последователната ензимска биотрансформација на капецитабин до 5-FU води до повисока концентрација во туморните ткива. Во случај на колоректалните карциноми, се смета дека создавањето на 5-FU во голем дел е локализирано во туморните стромални клетки. По перорална администрација на капецитабин кај пациенти со колоректален карцином, односот помеѓу концентрацијата на 5-FU во колоректалните карциноми и соседните ткива бил 3,2 (во опсег од 0,9 до 8,0). Односот помеѓу концентрацијата на 5-FU во карциномот и плазмата бил 21,4 (во опсег од 3,9 до 59,9, $n=8$), додека односот помеѓу здравите ткива и плазмата бил 8,9 (во опсег од 3,0 до 25,8, $n=8$). Била мерена активноста на тимидин фосфорилазата и било утврдено дека е 4 пати повисока кај примарниот колоректален карцином, отколку кај соседното нормално ткиво. Според имунохистохемиските студии, тимидин фосфорилазата е во голем дел локализирана во туморните стромални клетки.

5-FU понатаму се катаболизира преку ензимот дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) до многу помалку токсичниот дихидро-5-флуороурацил (FUH_2). Дихидропиримидиназата го дели пиримидинскиот прстен со цел да се одвои 5-флуоро-уреидопрпионска киселина (FUPA). Конечно, β -уреидо-пропионазата ја дели FUPA до α -флуоро- β -аланин (FBAL) кој се отстранува преку урината. Активноста на дихидропиримидин дехидрогеназата (DPD) ја ограничува стапката на метаболизам. Недостатокот на DPD може да доведе до зголемена токсичност на капецитабин (погледнете во точка 4.3 и 4.4).

Елиминација

Полуживотите на елиминација ($t_{1/2}$ во часови) на капецитабин, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU и FBAL биле 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 и 3,23, соодветно. Капецитабинот и неговите метаболити најмногу се излачуваат во урината; 95,5% од администрираната доза капецитабин е пронајдена во урината. Фекалната екскреција е минимална (2,6%). Главниот метаболит кој се излачува во урината е FBAL, кој претставува 57% од администрираната доза. Приближно 3% од администрираната доза се излачува во урината како непроменет лек.

Комбинирана терапија

Студиите од Фаза I кои го анализираат влијанието на капецитабинот врз фармакокинетиката на доцетаксел или пацитаксел и обратно покажале дека капецитабин нема дејство врз фармакокинетиката на доцетаксел или пацитаксел (C_{max} и AUC), и доцетаксел или пацитаксел немаат дејство врз фармакокинетиката на 5'-DFUR.

Фармакокинетика кај посебни популации

Била спроведена една популациска фармакокинетска анализа по терапијата со капецитабин кај 505 пациенти со колоректален карцином со доза од 1.250 mg/m^2 два пати дневно. Полот, присуството или отсуството на метастази на црниот дроб на почетокот, Статусот на Карнофски Перформансата (Karnofsky Performance Status), вкупниот билирубин, серумскиот албумин,



ASAT и ALAT, немале статистички значајно влијание врз фармакокинетиките на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

Хепатални нарушувања поради метастази во црниот дроб

Брз база на една фармакокинетска студија кај пациенти со карцином кои имаат слаби до умерени хепатални нарушувања поради метастази во црниот дроб, биорасположивоста на капецитабин и изложеноста на 5-FU можат да се зголемат во споредба со пациентите без хепатални нарушувања. Не постојат фармакокинетски податоци за пациентите со тешки хепатални нарушувања.

Ренално нарушување

Врз база на една фармакокинетска студија кај пациенти со карцином кои имаат слаби до тешки ренални нарушувања, не биле пронајдени докази за влијанието на креатинин клиренсот на фармакокинетиката на непроменетиот лек и на 5-FU. Било утврдено дека креатинин клиренсот има влијание врз системската изложеност на 5'-DFUR (35% зголемување на AUC кога креатинин клиренсот се намалува за 50%), и на FBAL (114% зголемување на AUC кога креатинин клиренсот се намалува за 50%). FBAL е метаболит без антипролиферативна активност.

Постари лица

Врз база на една популациона фармакокинетска анализа, во која биле вклучени пациенти на различна возраст (од 27 до 86 години), меѓу кои 234 (46%) пациенти на возраст од 65 години или повеќе, возраста немала влијание врз фармакокинетиките на 5'-DFUR и 5-FU. Вредноста на AUC за FBAL се зголемува со возраста (20% зголемување на возраста води до 15% зголемување на AUC на FBAL). Ова зголемување веројатно се должи на промената на реналната функција.

Етнички фактори

По перорална администрација на 825 mg/m^2 капецитабин два пати дневно, во период од 14 дена, јапонските пациенти ($n=18$) имале за приближно 36% пониска C_{max} и за 24% пониска AUC на капецитабин во споредба со пациентите од белата раса ($n=22$). Јапонските пациенти исто така имале за приближно 25% пониска C_{max} и за 34% пониска AUC на FBAL во споредба со пациентите од белата раса. Клиничката релевантност на овие разлики не е позната. Не се појавиле значајни разлики во изложеноста на останатите метаболити (5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU).

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во студиите за токсичност на повеќекратна доза, дневната перорална администрација на капецитабин кај *cynomolgus* мајмуните и глувците предизвикала токсични дејства врз гастроинтестиналниот, лимфоидниот и хемопоетичниот систем, што е типично за флуоропиримидините. Овие токсичности биле реверзибилни. Токсичноста на кожата, карактеризирана со дегенеративни/регресивни промени била забележана при терапијата со капецитабин. Капецитабин не покажува токсични дејства врз црниот дроб и ЦНС. Кардиоваскуларна токсичност (на пример, пролонгација на PR- и QT интервалот) била забележана кај *cynomolgus* мајмуните по интравенска администрација (100 mg/kg), но не и после повеќекратно перорално дозирање ($1.379 \text{ mg/m}^2/\text{дневно}$).

Двегодишната студија за испитување на канцерогеност кај глувците не докажала постоење на канцерогеност на капецитабин.

За време на стандардните студии за испитување на плодност, била забележана нарушена плодност кај глувците женки кои примале капецитабин; сепак, ова дејство било реверзибилно по периодот на привремен прекин на лекот. Исто така, за време на 13-неделната студија, биле забележани атрофични и дегенеративни промени на репродуктивните органи кај глувците мажјаци. Сепак, овие дејства биле реверзибилни по периодот на привремен прекин на лекот.

(погледнете во точка 4.6).

Во студиите за ембриотоксичност и тератогеност кај глувци, биле забележани дозно зависни зголемувања на феталната ресорпција и тератогеност. Кај мајмуни, била забележано појава на абортус и смртност на ембрионот при високи дози, но не бил пронајден доказ за тератогеност.

Капецитабин немал мутагено дејство *in vitro* врз бактериите (Ames тест) или клетките на мамалите (кинески хрчак V79/HPRT анализа на мутација на гени). Сепак, слично со другите нуклеозидни аналози (односно 5-FU), капецитабин поседува кластогено дејство врз хуманите лимфоцити (*in vitro*) и позитивен тренд се појавил при микропуклеус тестовите на коскената срцевина кај глушецот (*in vivo*).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза
микрокристална целулоза (E460)
натриум кроскармелоза
хипромелоза (E-5)
магнезиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата:

- Екансија филм-обложени таблети 150 mg

хипромелоза (6cps)
талк

титаниум диоксид (E171)
црвен железо оксид (E172)
жолт железо оксид (E172)

- Екансија филм-обложени таблети 300 mg

хипромелоза (6cps)
талк

титаниум диоксид (E171)

- Екансија филм-обложени таблети 500 mg

хипромелоза (6cps)
талк

титаниум диоксид (E171)
црвен железо оксид (E172)
жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Алуминиум/алуминиум блистери

Овој лек не бара посебни услови на чување.



PVC/PVdC/алуминиум блистери
Да се чува на температура до 30°C.

6.5 Пакување

Алуминиум/алуминиум или PVC/PVdC/алуминиум блистер со 10 филм-обложени таблети.
Секое пакување содржи 30, 60 или 120 филм-обложени таблети.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и ракување

Потребно е да се следат процедурите за безбедно ракување со цитотоксични лекови.
Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

30 x 150 mg: 11-9268/2
60 x 150 mg: 11-9269/2
120 x 150 mg: 11-9270/2

30 x 300 mg: 11-9271/2
60 x 300 mg: 11-9272/2
120 x 300 mg: 11-9273/2

30 x 500 mg: 11-9274/2
60 x 500 mg: 11-9275/2
120 x 500 mg: 11-9276/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 29.12.2012
Датум на последна обнова: 22.03.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

