

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

КАПЕЦИТАБИН ТЕВА / CAPECITABIN TEVA 150 mg филм- обложени таблети
КАПЕЦИТАБИН ТЕВА / CAPECITABIN TEVA 500 mg филм- обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета Капецитабин Тева од 150 mg содржи 150 mg капецитабин.
Една филм-обложени таблети Капецитабин Тева од 500 mg содржи 500 mg капецитабин.
Експципиенси со познат ефект:

Една филм-обложена таблета Капецитабин Тева од 150 mg содржи 15,6 mg лактоза, а една филм-обложена таблета Капецитабин Тева од 500 mg содржи 52 mg лактоза.

Комплетната листа на експципиенсите можете да ја видите во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблетите Капецитабин Тева 150 mg се овални, биконвексни, филм-обложени таблети со светла боја на праска и димензии 11,5 mm x 5,4 mm. На едната страна од таблетата е втисната ознаката "C", а на другата страна "150".

Таблетите Капецитабин Тева 500 mg се овални, биконвексни, филм-обложени таблети со светла боја на праска и димензии 16,0 mm x 8,5 mm. На едната страна од таблетата е втисната ознаката "C", а на другата страна "500".

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Капецитабин Тева е индициран за адјувантен третман на пациенти по операција на карцином на дебелото црево во стадиум III (Dukes- стадиум C) (видете дел 5.1).

Капецитабин Тева е индициран за третман на метастатски колоректален карцином (видете дел 5.1).

Капецитабин Тева е индициран како третман од прв ред кај карцином на желудникот во напреднат стадиум, во комбинација со протокол на терапија кој вклучува платина (видете дел 5.1).

Капецитабин Тева во комбинација со доцетаксел (видете дел 5.1), е индициран за третман на пациентки со локално напреднат или метастатски карцином на дојка, по неуспешна цитотоксична хемотерапија. Претходната терапија би требало да вклучува некој антрациклин. Капецитабин Тева е индициран и како монотерапија кај пациентки со



локално напреднат или метастатски карцином на дојка по неуспешна хемотерапија со таксани или антрациклин, или во случаи кога не е индициран понатамошен третман со антрациклин.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Капецитабин Тева може да го пропишува само лекар-специјалист кој има искуство со примена на антинеопластични лекови.

Се препорачува внимателно да се следат сите пациенти за време на првиот циклус на третман.

Во случај на прогресија на болеста или неподнослива токсичност на лекот, третманот треба да се прекине. Пресметките на стандардни и намалени дози според површината на човечкото тело за почетната доза на Капецитабин од 1250 mg/m^2 и 1000 mg/m^2 се наведени во Табела 1 и Табела 2.

Дозирање

Препорачана доза (видете дел 5.1):

Таблетите Капецитабин мора да се испијат со вода најдоцна 30 минути по јадење. Ако дојде до развој на болеста или до токсичност која пациентот не може да ја толерира, терапијата треба да се прекине. Пресметката на стандардните и намалените дози според телесната површина на пациентот за почетните дози на капецитабин од 1250 mg/m^2 се наведени во Табела 1, а за почетите дози од 1000 mg/m^2 во Табела 2.

Препорачано дозирање (видете дел 5.1):

Монотерапија

Карцином на дебелото црево, колоректален карцином и карцином на дојка

Препорачана почетна доза на капецитабин кога се применува како монотерапија во адјувантен третман на карцином на дебелото црево, како третман на метастатски колоректален карцином или како третман на локално напреднат или метастатски карцином на дојка, изнесува 1250 mg/m^2 и се дава двапати дневно (наутро и навечер, еквивалентно на вкупна дневна доза од 2500 mg/m^2) во тек на 14 дена, по што се прави пауза од 7 дена. Адјувантниот третман на пациентите со карцином на дебелото црево во стадиум III се препорачува да се спроведува во траење од вкупно 6 месеци.

Комбинирана терапија

Карцином на дебелото црево, колоректален карцином и карцином на дојка

Кога се дава во комбинирана терапија, почетната доза на капецитабин треба да се намали на $800\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$ со примена двапати дневно во тек на 14 дена, по што се прави пауза од 7 дена, или 625 mg/m^2 двапати дневно, ако се применува континуирано (видете дел 5.1).

Кога се променува во комбинација со иринотекан, препорачаната почетна доза е 800 mg/m^2 двапати на ден во тек на 14 дена, по што следи 7 дена пауза при промена на

иринотекан во доза од 200 mg/m² на ден 1. Вклучувањето на бавацизумаб во комбинирана терапија не влијае на почетната доза на капецитабин.

Кај пациентите кои примаат капецитабин во комбинација со цисплатин, пред примената на цисплатин треба да се спроведе премедикација, со цел да се одржи соодветна хидратација и да се спречи повраќање, како што е опишано во Збирниот извештај за особините на лекот цисплатин.

Кај пациентите кои примаат капецитабин во комбинација со оксалиплатин, потребно е да се спроведе премедикација со антиеметици, како што е опишано во Збирниот извештај за особините на лекот оксалиплатин.

Се препорачува адјувантниот третман на пациентите со карцином на дебелото црево во стадиум III да трае 6 месеци.

Карцином на дојка

Во комбинација со доцетаксел, препорачана почетна доза на капецитабин во третманот на метастатски карцином на дојка изнесува 1250 mg/m² двапати дневно во траење од 14 дена, по што следи пауза од 7 дена, комбинирано со доцетаксел во доза од 75 mg/m² секои 3 недели со интравенска инфузија која трае 1 час. Премедикацијата со перорални кортикостероиди, како што е дексаметазон, мора да започне пред примената на доцетаксел кај оние пациенти кои примаат комбинација на капецитабин и доцетаксел, согласно Збирниот извештај за особините на лекот доцетаксел.

Пресметани дози на капецитабин

Табела 1. Пресметани стандардни и намалени дози според телесната површина за почетната доза на капецитабин од 1250 mg/m²

Доза од 1250 mg/m ² (двапати дневно)					
	Цела доза 1250 mg/m ²	Број на таблети од 150 mg и/или 500 mg на една примена (секоја доза се применува наутро и навечер)		Намалена доза (75%) 950 mg/m ²	Намалена доза (50%) 625 mg/m ²
Телесна површина (m ²)	Доза на една примена (mg)	150 mg	500 mg	Доза на една примена (mg)	Доза на една примена (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000

1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Табела 2. Пресметани стандардни и намалени дози според телесната површина за почетната доза на капецитабин од 1000 mg/m²

Доза од 1000 mg/m ² (двапати дневно)					
	Цела доза 1000 mg/m ²	Број на таблети од 150 mg и/или 500 mg на една примена (секоја доза се применува наутро и навечер)		Намалена доза (75%) 750 mg/m ²	Намалена доза (50%) 500 mg/m ²
Телесна површина (m ²)	Доза на една примена (mg)	150 mg	500 mg	Доза на една примена (mg)	Доза на една примена (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Прилагодување на дозата во тек на терапијата:

Општо

Токсичноста која ја предизвикува примената на капецитабин може да се контролира со симптоматски третман и/или со прилагодување на дозата (прекин на терапијата или намалување на дозата). Кога дозата еднаш ќе се намали, не смее потоа да се зголемува. Кога ќе се појават несакани дејства за кои лекарот кој го спроведува третманот смета дека нема да станат сериозни или опасни по живот, на пр. алопеција, нарушување на



сетилото за вкус или промени на ноктите, терапијата може да продолжи со истата доза, без да се намалува или прекинува. На пациентите кои примаат капецитабин мора да им се советува веднаш да ја прекинат терапијата ако кај нив се појават умерени или тешки симптоми на токсичност. Дозите на капецитабин кои се пропуштени заради неговата токсичност не смеат да се надоместуваат.

На следната табела се дадени препорачаните прилагодувања на дозата по појавата на токсични ефекти.

Табела 3 Шема за намалување на дозата на капецитабин (циклус од 3 недели или континуирана терапија)

Токсичност по степени*	Менување на дозата за време на циклусот на терапијата	Прилагодување на дозата во следниот циклус/ при давањето на следната доза (% од почетната доза)
• <i>Степен 1</i>	Да се задржи истата доза	Да се задржи истата доза
• <i>Степен 2</i>		
- 1. појава	Да се прекине терапијата додека не се сведе на степен 0-1	100 %
- 2. појава	Да се прекине терапијата додека не се сведе на степен 0-1	75 %
- 3. појава	Да се прекине терапијата додека не се сведе на степен 0-1	50 %
- 4. појава	Трајно да се прекине терапијата	Не е применливо
• <i>Степен 3</i>		
- 1. појава	Да се прекине терапијата додека не се сведе на степен 0-1	75 %
- 2. појава	Да се прекине терапијата додека не се сведе на степен 0-1	50 %
- 3. појава	Трајно да се прекине терапијата	Не е применливо
• <i>Степен 4</i>		
- 1. појава	Трајно да се прекине терапијата или, ако лекарот смета дека продолжувањето на терапијата е во интерес на пациентот, да се прекине	50 %



	терапијата додека не се сведе на степен 0-1	
- 2. појава	Трајно да се прекине терапијата	Не е применливо

*Според Општите критериуми за токсичност на Групата за клинички испитувања при Канадскиот државен институт за карцином (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group – NCIC CTG), верзија 1 или според Општите критериуми за терминологијата која се применува за несакани дејства (Common Terminology Criteria for Adverse Event – CTCAE) според програмата за евалуација на терапијата за карцином, Американски национален институт за карцином, верзија 4.0. За дланка-стапало синдром и хипербилирубинемијата погледнете во дел 4.4.

Хематологија: пациентите со почетен број на неутрофили $< 1,5 \times 10^9/L$ и/или број на тромбоцити $< 100 \times 10^9/L$ не би требало да примаат капецитабин. Ако вонредните лабораториски анализи во текот на третманот покажат дека бројот на неутрофили паѓа под нивото од $1,0 \times 10^9/L$ или дека бројот на тромбоцити паѓа под $75 \times 10^9/L$, третманот со капецитабин треба да се прекине.

Прилагодување на дозата поради токсичност кога капецитабинот се применува во циклус од 3 недели во комбинација со други лекови:

Прилагодувањето на дозата поради токсичност кога капецитабинот се применува во циклус од 3 недели во комбинација со други лекови мора да се спроведува според Табела 3 за капецитабин и според соодветниот Збирен извештај за особините на другиот лек (лекови).

Ако на почетокот на третманот било индицирано одложување на третманот, било со капецитабин, било со другиот лек (лекови), примената на овие лекови мора да се одложи сè додека не бидат исполнети условите за почеток на третман со сите лекови.

Ако за време на третманот се развијат несакани дејства кои, според мислењето на лекарот кој го спроведува третманот, не се поврзани со примената на капецитабин, терапијата со капецитабин треба да продолжи, а дозата на другиот лек треба да се прилагоди според Збирниот извештај за особините на тој лек.

Доколку треба да се прекине третманот со другиот лек или лекови, третманот со капецитабин може да продолжи кога ќе се исполнат условите за продолжување на третманот.

Оваа препорака се однесува на сите индикации и сите посебни групи на пациенти.

Прилагодување на дозата поради токсичност кога капецитабинот се применува континуирано во комбинација со други лекови:

Прилагодувањето на дозата поради токсичност кога капецитабинот се применува континуирано во комбинација со други лекови мора да се спроведува според Табела 3 за капецитабин и според соодветниот Збирен извештај за особините на другиот лек (лекови).

Прилагодување на дозата кај посебни групи на пациенти:



Хепатална инсуфициенција

За пациентите со хепатална инсуфициенција не се достапни доволно податоци за безбедноста и ефикасноста на лекот за да може да се даде препорака за прилагодување на дозирањето. Нема информации за хепатална инсуфициенција предизвикана од цироза или хепатитис.

Бубрежна инсуфициенција

Капецитабинот е контраиндициран кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција (почетна вредност на клиренсот на креатининот под 30 ml/min [Cockcroft and Gault]). Зачестеноста на несаканите дејства од степен 3 или 4 кај пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција (почетни вредности на клиренсот на креатининот 30-50 ml/min) е зголемена во однос на онаа кај вкупната популација. Кај пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција на почетокот на третманот, се препорачува намалување на дозата на 75 % за почетна доза од 1250 mg/m². Кај пациентите со умерена бубрежна инсуфициенција на почетокот на терапијата не е потребно прилагодување на дозата за почетна доза од 1000 mg/m². Кај пациентите со блага бубрежна инсуфициенција (почетни вредности на клиренсот на креатининот 51-80 ml/min) не се препорачува прилагодување на почетната доза. Кога кај пациентот ќе се појават несакани дејства од степен 2, 3 или 4 во текот на третманот, се препорачува внимателно следење и брз прекин на третманот, по што следи прилагодување на понатамошните дози, како што е наведено во Табела 3. Ако пресметаниот клиренс на креатининот се намали во текот на терапијата под 30 ml/min, третманот со Капецитабин Тева треба да се прекине. Препораките за прилагодување на дозирањето во случај на бубрежна инсуфициенција се однесуваат на монотерапијата и на комбинираната примена (видете дел "Повозрасни пациенти").

Повозрасни пациенти

Кога капецитабинот се дава како монотерапија, нема потреба од прилагодување на почетната дозата. Кај повозрасните пациенти, на возраст од ≥ 60 години, несаканите дејства од степен 3 или 4 поврзани со третманот биле почести отколку кај помладите пациенти.

Кога капецитабинот бил применуван во комбинација со други лекови, повозрасните пациенти (≥ 65 години) имале повеќе несакани дејства од степен 3 и 4 во однос на помладите, вклучувајќи ги и оние несакани дејства поради кои требало да се прекине третманот. Се препорачува многу внимателно следење на пациентите на возраст од ≥ 60 години.

- Во комбинација со доцетаксел: кај пациентите на возраст од 60 и повеќе години е забележана зголемена зачестеност на несаканите дејства од степен 3 или 4 и сериозни несакани дејства кои се поврзани со третманот (видете дел 5.1). За пациентите на возраст од 60 или повеќе години се препорачува намалување на почетната доза на капецитабин на 75 % (950 mg/m² двапати дневно) кога тој се дава во комбинација со доцетаксел. Ако кај пациентите на возраст од ≥ 60 години не биде забележана токсичност за време на примената на намалената почетна доза на капецитабин во комбинација со



доцетаксел, дозата на капецитабин може внимателно да се зголемува до 1250 mg/m² двапати на ден.

Педијатриска популација

Нема соодветни податоци за употребата на Капецитабин Тева во педијатриската популација во индикациите карцином на дебелото црево, колоректален карцином, гастричен карцином и карцином на дојка.

Начин на примена

Капецитабин Тева филм-обложени таблети треба да се проголтаат со вода во рок од 30 минути по оброк.

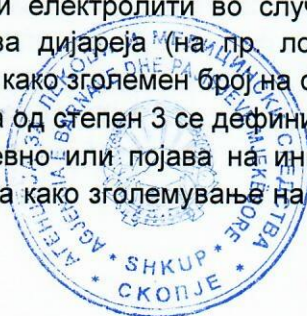
4.3 Контраиндикации

- Тешки и неочекувани несакани дејства на флуоропиримидинска терапија во анамнезата на пациентот.
- Пречувствителност на капецитабин, флуороурацил или на некој од ексципиенсите наведени во дел 6.1.
- Пациентите со утврден недостиг на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD) (види дел 4.4).
- Бременост и доење.
- Пациенти со тешка леукопенија, неутропенија или тромбоцитопенија.
- Пациенти со тешко нарушување на функцијата на црниот дроб.
- Пациенти со нарушена функција на бубрезите (клиренс на креатининот под 30 ml/min).
- Неодамнешна или истовремена терапија со бривудин (погледнете дел 4.4 и 4.5 за лек-лек интеракции).
- Ако постојат контраиндикации за било кој од лековите кои се применуваат во комбинираната терапија, тој лек не смее да се применува.

4.4 Посебни предупредувања и посебни мерки на претпазливост

Токсичноста, која е зависна од дозата, предизвикува пролив, абдоминална болка, гадење, стоматитис и шака-стапало (кожна реакција на шаката и на стопалото, палмарно-плантарна еритродизестезија). Повеќето несакани дејства се реверзibilни и не бараат траен прекин на терапијата, иако можеби ќе биде потребно да се прескокне некоја доза или да се намали дозата.

Дијареа. Пациентите со тешка дијареа треба внимателно да се следат и да им се надомести изгубената течност и електролити во случај на дехидрација. Може да се примени стандардна терапија за дијареја (на пр. лоперамид). Дијареја од степен 2 (според NCIC CTC) се дефинира како зголемен број на столица на 4 до 6 дневно, односно појава на нокни столица. Дијареја од степен 3 се дефинира како зголемување на бројот на столица на 7 до 9 столица дневно или појава на инконтиненција или малапсорпција. Дијареја од степен 4 се дефинира како зголемување на бројот на столица на ≥ 10 дневно



или појава на воглавно крвави столица или пак потреба од парентерална поддршка. Ако е потребно, дозата треба да се намали (видете дел 4.2).

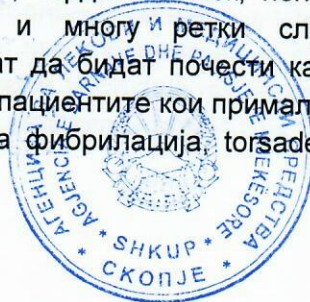
Дехидратација. Дехидратацијата треба да се спречи или да се корегира, доколку се појави. Пациентите со анорексија, астенија, гадење, повраќање или дијареја се подложни на брза дехидратација. Дехидратацијата може да предизвика ренална инсуфициенција, особено кај пациенти со претходно присутна компромитирана ренална функција или кога капецитабин се дава заедно со познати нефротоксични лекови. Акутното затајување на бубрезите како резултат на дехидратација може да биде потенцијално фатално. Ако дојде до дехидратација од степен 2 (или повисок), потребно е веднаш да се прекине терапијата со капецитабин и да се корегира дехидратацијата. Терапијата не би требало повторно да се започнува сè додека пациентот не се рехидрира и додека причините за дехидратацијата не се отстранат или не се стават под контрола. Ако е потребно, дозата треба да се прилагоди според несаканото дејство (видете дел 4.2).

Шака-стапало синдром, (позната и како кожна реакција на шаките и на стопалата или палмарно-плантарна еритродисестезија или акрален еритем предизвикан од хемотерапија). Паламарно-плантарната еритродисестезија од степен 1 е дефинирана како вочанетост, дисестезија/парестезија, жарење, безболен оток или еритем на шаките и/или стапалата и/или тегоби кои не ги попречуваат нормалните активности на пациентот. Паламарно-плантарната еритродисестезија од степен 2 се манифестира со болен еритем и отекување на шаките и/или стопалата и/или тегоби кои влијаат на секојдневната активност на пациентот.

Паламарно-плантарната еритродисестезија од степен 3 се манифестира со влажно лупење, улцерации, меурчиња и силна болка во шаките и/или стапалата и/или изразени тегоби кои предизвикуваат неспособност за работа на пациентот и му го оневозможуваат извршувањето на секојдневните активности. Ако се развие паламарно-плантарна еритродисестезија од степен 2 или 3, третманот со капецитабин мора да се прекине додека не се изгубат тегобите или додека нивниот интензитет не се сведе на степен 1. Ако по развојот на паламарно-плантарна еритродисестезија од степен 3 продолжи третманот со капецитабин, дозите треба да се намалат.

Кога капецитабин и цисплатин се земаат во комбинација, не се препорачува да се зема витамин Б6 (пиридоксин) како симптоматска терапија или секундарна профилакса за паламарно-плантарната еритродисестезија бидејќи постојат извештаи дека со ова може да се намали ефикасноста на цисплатинот. Има некои докази дека декспантенол е ефективен за профилакса на шака-стапало синдром кај пациенти кои се лекуваат со капецитабин.

Кардиотоксичност. Флуоропиримидинската терапија се поврзува со кардиотоксичност, која вклучува миокарден инфаркт, ангина, аритмии, кардиоген шок, ненадејна смрт и промени на електрокардиограмот (вклучувајќи и многу ретки случаи на QT пролонгирање). Наведените несакани дејства можат да бидат почести кај пациенти со болести на коронарните артерии во анамнезата. Кај пациентите кои примале капецитабин се забележани аритмии (вклучувајќи вентрикуларна фибрилација, torsade de pointes и



брадикардија), ангина пекторис, миокарден инфаркт, тешка срцева инсуфициенција и кардиомиопатија. Особено внимание треба да им се посвети на пациентите со сериозни срцеви заболувања, аритмии или ангина пекторис во анамнезата (видете дел 4.8).

Хипокалциемија или хиперкалциемија. За време на терапијата со капецитабин забележани се хипокалциемија или хиперкалциемија. Треба да им се обрне внимание на пациентите кои веќе имаат хипокалциемија или хиперкалциемија (видете дел 4.8).

Болести на централниот или периферниот нервен систем. Треба да им се обрне внимание на пациентите со болести на централниот или на периферниот нервен систем, на пр. со метастази во мозокот или со невропатија (видете дел 4.8).

Шеќерна болест или нарушувања на електролитниот статус. Треба да им се обрне внимание на пациентите со шеќерна болест или нарушен електролитен статус, бидејќи овие состојби можат да се влошат за време на терапијата со капецитабин.

Антикоагулантна терапија со кумарински деривати. Во испитувањата на интеракции со администрација на единечна доза на варфарин забележано е значително зголемување на средната површината под кривата (AUC) на S-варфарин (+ 57 %). Овие резултати укажуваат на интеракција до која веројатно доаѓа поради инхибиција на цитохром P450 2C9 изоензимскиот систем предизвикана од капецитабин. Кај пациентите кои истовремено примаат капецитабин и перорална антикоагулантна терапија - кумарински деривати, мора внимателно да се следи антикоагулантниот одговор (INR или протромбинското време), а дозата на антикоагулансот да се прилагоди во однос на одговорот (видете дел 4.5).

Бривудин. Бривудин не смее да се применува заедно со капецитабин. Пријавени се смртни случаи по оваа интеракција. Мора да постои барем 4-неделен период помеѓу крајот на третманот со бривудин и почетокот на третманот со капецитабин. Третманот со бривудин може да започне 24 часа по последната доза на капецитабин (видете дел 4.3 и 4.5). Во случај на погрешна администрација на бривудин кај пациенти кои се третирани со капецитабин, мора да се преземат ефективни мерки за намалување на токсичноста на капецитабин. Се препорачува неодложно хоспитализирање на пациентот. Треба да се применат сите мерки за спречување на системски инфекции и дехидратација.

Хепатална инсуфициенција. Со оглед на фактот дека нема податоци за безбедноста и ефикасноста на лекот кај пациенти со хепатална инсуфициенција, кај пациентите со блага до умерена хепатална инсуфициенција капецитабинот треба да се применаува под засилен надзор, без оглед на тоа дали пациентот има или нема метастази на црниот дроб. Примената на капецитабин треба да се прекине ако примањето на лекот предизвика зголемување на вредностите на билирубинот од $> 3,0 \times \text{ULN}$ или зголемувања на хепаталните аминотрансфери (ALT, AST) од $> 2,5 \times \text{ULN}$ поврзани со третманот. Монотерапијата со капецитабин може да продолжи кога вредностите на билирубинот ќе паднат на $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ или хепаталните аминотрансфери се намалат на $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.



Ренална инсуфициенција. Зачестеноста на несаканите дејства од степен 3 или 4 кај пациентите со умерена ренална инсуфициенција (клиренс на креатининот 30-50 ml/min) е зголемена споредено со онаа кај целокупната популација (видете делови 4.2 и 4.3).

Дефицит на дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD): Во ретки случаи, неочекувано јака токсичност (на пр. стоматитис, дијареја, неутропенија и невротоксичност) се поврзани со администрацијата на 5-FU и се припишува на недоволна активност на DPD. Пациентите со намалени нивоа или недостаток на DPD, ензим вклучен во деградацијата на флуороурацил, имаат зголемен ризик за потенцијално фатални токсични ефекти на 5-FU. Иако, недостатокот на DPD не може прецизно да се дефинира, познато е дека пациентите со одредени хомозиготни или одредени групни хетерозиготни мутации во DPYD генскиот locus (пр. DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T и c.1236G>A/HapB3 варијанти), кои може да предизвикаат целосно или речиси целосно отсуство на DPD ензимска активност (определена со лабораториски тестови), имаат највисок ризик од животозагрозувачка или фатална токсичност и не треба да се лекуваат со капецитабин (видете дел 4.3). Ниедна доза не била докажана како безбедна за пациенти со целосно отсуство на DPD активност. Пациентите со одредени хетерозиготни DPYD варијанти (вклучително DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T и c.1236G>A/HapB3 варијанти) при третман со капецитабин покажале зголемен ризик од сериозна токсичност.

Фреквенцијата на хетерозиготниот DPYD*2A генотип на DPYD генот кај белците е околу 1%, 1,1% за c.2846A>T, 2,6-3,6% за c.1236G>A/HapB3 варијанти и 0,07 до 0,1% за c.1679T>G. Се препорачува генотипизирање за овие алели за да се идентификуваат пациентите кои имаат зголемен ризик за сериозна токсичност. Податоците за фреквенцијата на овие DPYD варијанти кај други популации освен белци се ограничени. Не може да се исклучи веројатноста за постоење на други ретки варијанти кои може да бидат поврзани со зголемен ризик од сериозна токсичност.

Пациентите со делумен DPD недостаток (како оние со хетерозиготни мутации во DPYD генот) и оние кај кои користа од капецитабин се смета дека ги надминува ризиците (земајќи предвид соодветност на алтернативен нефлуоропиримидински хемотерапевтски режим), мора да бидат лекувани со посебна претпазливост и често следење и прилагодување на дозата според токсичноста. За да се избегне сериозна токсичност, кај овие пациенти може да се земе предвид намалување на почетната доза. Нема доволно податоци за да се препорача специфична доза кај пациенти со делумна DPD активност, одредена со специфичен тест. Пријавено е дека DPYD*2A c.1679T>G варијантите доведуваат до поголемо намалување на ензимската активност од другите варијанти со повисок ризик за несакани дејства. Последиците од намалената доза за ефикасност се сè уште непознати. Оттука, во отсуство на сериозна токсичност, дозата треба да се зголеми со внимателно следење на пациентот.

Пациентите кои имаат негативни резултати за горенаведените алели може сепак да имаат ризик од сериозни несакани дејства.



Кај пациенти со непознат DPD дефицит, како и оние со негативни резултати за специфични DPYD варијанти, ако се третираат со капецитабин може да се појави токсичност опасна по живот која се манифестира како акутно предозирање (види дел 4.9). Во случај на акутна токсичност од 2-4 степен, третманот мора веднаш да се прекине сè додека забележаната токсичност не се повлече. Треба да се размисли за трајно повлекување на лекот врз основа на клиничката проценка на ефикасноста, времетраењето и јачината на токсичноста.

Офталмолошки компликации:

Пациентите треба внимателно да се следат за можна појава на офталмолошки компликации, како што се кератитис и нарушувања на корнеата, особено ако имаат претходна историја на очни заболувања.

Третман на очните нарушувања треба да се иницира според клиничката потреба.

Тешки кожни реакции: Капецитабин Тева може да предизвика развој на тешки кожни реакции како што се Стивенс-Џонсон-ов синдром и токсична епидермална некролиза. Лекот Капецитабин Тева треба трајно да се прекине кај пациенти кои развиле тешки кожни реакции во текот на третманот.

Ексципиенси:

Лактоза: Бидејќи овој лек содржи безводна лактоза како ексципиент, пациентите со ретки наследни нарушувања како што се нетолеранција на галактоза, недостиг на Lapp-лактаза или нарушена апсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

Натриум: Овој лек содржи помалку од 1mmol натриум (23mg) на филм-обложена таблета, односно занемарлива количина на натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Испитувања на интеракции се спроведени само кај возрасни лица.

Интеракции со други лекови:

Бривудин: Опишана е клинички значајна интеракција меѓу бривудинот и флуоропиримидини (пр., капецитабин, 5-флуороурацил, тегафур), која произлегува од инхибицијата на дихидропиримидин дехидрогеназата од страна на бривудин. Оваа интеракција, која доведува до зголемување на токсичноста на флуоропиримидинот, може да биде опасна по живот. Поради тоа, капецитабинот не смее да се применува со бривудин (видете дел 4.3). Од прекинот на терапијата бривудин, треба да поминат најмалку 4 недели пред да започне терапијата со капецитабин. Третманот со бривудин може да започне 24 часа после последната доза на капецитабин.

Цитохром P-450 2C9 супстрати: Освен варфарин, не биле спроведени формални студии за лек-лек интеракција меѓу капецитабин и други CYP2C9 супстрати. Треба да се внимава кога капецитабин се ко-администрира со 2C9 супстрати (на пример, фенитоин).



Видете исто така интеракција со кумарински деривати антикоагуланси подолу и во делот 4.4.

Кумарински антикоагуланси: Кај пациентите кои примале капецитабин истовремено со антикоагуланси - кумарински деривати, како што се варфарин и фенпрокумон, забележани се промени во коагулациските параметри и/или крвавење. Овие промени се јавуваат во рок од неколку дена до неколку месеци од почетокот на терапијата со капецитабин, а во неколку случаи во рок од месец дена од прекинот на терапијата со капецитабин. Во едно фармакокинетско испитување на интеракции, по единечна доза на варфарин од 20 mg, примањето на капецитабин ја зголемило AUC на S-варфарин за 57 %, а вредностите на INR за 91 %. Со оглед на фактот дека капецитабинот не влијаел на метаболизмот на R-варфарин, овие резултати покажуваат дека капецитабинот го забавува дејството на изоензимот 2C9, но не влијае на ензимите 1A2 и 3A4. Кај пациентите кои земаат капецитабин истовремено со антикоагуланси - кумарински деривати, треба редовно да се следат коагулациските параметри (протромбинското време или INR) поради можни промени и согласно ова треба да се прилагоди дозата на антикоагулансот.

Фенитоин: Кај пациентите кои примале капецитабин истовремено со фенитоин забележена е зголемена концентрација на фенитоин во плазмата, која во поединечни случаи довела до манифестација на симптоми на интоксикација со фенитоин. Пациентите кои истовремено земаат капецитабин и фенитоин треба внимателно да се следат поради зголемената концентрација на фенитоинот во плазмата.

Фолинска киселина/фолна киселина: Испитувањето на комбинираната примена на капецитабин и фолинска киселина покажало дека фолинската киселина нема поголемо влијание на фармакокинетиката на капецитабинот и неговите метаболити. Но фолинската киселина дејствува на фармакодинамиката на капецитабинот и токсичноста на лекот може да се зголеми во присуство на фолинска киселина: највисоката поднослива доза (MTD – Maximum tolerated dose) на капецитабин кога се дава како монотерапија при интермитентен режим изнесува 3000 mg/m² дневно, а 2000 mg/m² дневно кога се дава во комбинација со фолинска киселина (30 mg перорално). Зголемената токсичност може да биде релевантна кога се врши префрлување од 5-FU / LV на капецитабин режим. Ова исто така може да биде релевантно за суплемементи со фолна киселина за фолатен дефицит што се должи на сличност помеѓу фолна киселина и фолинска киселина.

Антациди: Бил испитуван ефектот на антациди кои содржат алуминиум хидроксид и магнезиум хидроксид врз фармакокинетиката на капецитабинот. Забележано е благо зголемување на концентрацијата на капецитабин и на еден од метаболитите во плазмата (5'-DFCR); врз преостанатите три главни метаболити (5'-DFUR, 5-FU и FBAL) антацидите немале ефект.



Алопуринол: Интеракции со алопуринол се забележани за 5-FU, со можно намалување на ефикасноста на 5-FU. Треба да се избегнува истовремена примена на алопуринол и капецитабин.

Интерферон алфа: MTD на капецитабинот изнесувала 2000 mg/m² дневно во комбинација со интерферон алфа-2a (3 MIU/m² дневно), споредено со 3000 mg/m² дневно, кога капецитабинот се применува како монотерапија.

Радиотерапија: MTD на капецитабинот сам користејќи интермитентен режим изнесува 3000 mg/m² дневно, а во комбинација со радиотерапија кај ректален карцином, MTD на капецитабин изнесува 2000 mg/m² дневно, кога лекот се применува според континуирана шема на дозирање или секојдневно, од понеделник до петок, во текот на 6-те недели додека трае радиотерапијата.

Оксалиплатин: Кога капецитабинот бил применуван во комбинација со оксалиплатин или со оксалиплатин и бевацизумаб, не биле забележани значајни клинички разлики во изложеноста на капецитабин или на неговите метаболити, ниту на слободната платина или на вкупната платина.

Бевацизумаб: Не се забележени клинички значајни ефекти на бевацизумабот врз фармакокинетските параметри на капецитабинот или на неговите метаболити во присуство на оксалиплатин.

Интеракции со храна: Во сите клинички испитувања на пациентите им било ставено до знаење дека треба да го земаат капецитабинот најдоцна 30 минути по јадење. Со оглед на фактот дека постоечките податоци за безбедноста и ефикасноста на лекот се темелат на примената со храна, се препорачува капецитабинот да се зема со храна. Примената на капецитабинот со храна ја намалува брзината на неговата апсорпција (видете дел 5.2).

4.6 Плодност, бременост и доење

Жените во репродуктивен период / контрацепција кај мажите и жените

Жените во репродуктивен период од животот треба да се советуваат да избегнуваат бременост за време на терапијата со капецитабин. Ако пациентката забремени за време на терапијата со капецитабин, треба да ѝ се укаже на можното штетно дејство врз фетусот. Треба да се користи ефективен метод на контрацепција за време на третманот и 6 месеци после последната доза на капецитабин.

Според резултатите од испитувањата за генетска токсичност, машките пациенти со женски партнери во репродуктивен период треба да користат ефективна контрацепција за време на третманот и 3 месеци после последната доза на капецитабин.

Бременост

Не се спроведени испитувања на дејството на капецитабинот кај бремени жени. Може да се претпостави дека капецитабинот може да му наштети на плодот ако им се дава на бремени жени. Во испитувањата на репродуктивната токсичност кај животни примената на капецитабинот покажала ебриоплетални и тератогени ефекти. Овие наоди се очекувани



ефекти на дериватите на флуоропиримидинот. Капецитабинот не смее да се дава за време на бременост.

Доење

Не е познато дали капецитабинот се излучува во човечкото мајчино млеко. Не се изведени студии за процена на ефектот кој капецитабин го има врз создавањето на млеко или негово присуство во човечкото млеко. Во млекото на женските глупци во фаза на лактација најдено е значително количество на капецитабин и на неговите метаболити. Бидејќи потенцијалот за штетни ефекти врз доенчето е непознат, доењето треба да се прекине додека трае терапијата со капецитабин и за време од 2 недели од последната доза.

Плодност

Нема податоци дека капецитабин има влијание врз плодноста. Есенцијалните студии на капецитабин вклучувале жени во репродуктивен период и мажи, само по нивна согласност да користат прифатлив метод за контрацепција за да се избегне бременост за време на траењето на студијата и во разумен период потоа. Во анималните студии биле забележани ефекти врз плодноста (видете дел 5.3)

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Капецитабинот има благи до умерени ефекти врз способноста за возење и ракување со машини. Капецитабинот може да предизвика зашеметеност, замор и гадење.

4.8 Несакани дејства

Збирен извештај за безбедносниот профил

Податоците за несаканите дејства поврзани со примената на капецитабинот се добиени од клинички испитувања кои вклучувале > 3000 пациенти, во кои капецитабинот бил применуван како монотерапија или во комбинација со различни лекови за различни индикации. Безбедносните профили на капецитабин како монотерапија во третманот на метастатски карцином на дојка, метастатски колоректален карцином и како адјувантен третман на карцином на дебелото црево, се споредливи. Ве молиме да го погледнете делот 5.1 за подетални информации за главните испитувања, вклучувајќи го типот на испитувањето и главните резултати за ефикасноста на лекот.

Најчесто пријавувани и/или клинички значајни несакани дејства се гастроинтестиналните нарушувања (особено дијареја, гадење, повраќање, болка во стомакот, стоматитис), пламарно-плантарна еритродизестезија, замор, астенија, анорексија, кардиотоксичност, зголемување на бубрежната дисфункција кај пациентите со веќе оштетени бубрези и тромбоза/емболија.

Табеларен приказ за несаканите дејства

Податоците за несаканите дејства за кои испитувачот смета дека е можно, веројатно или малку веројатно дека се поврзани со примената на капецитабинот како монотерапија се наведени во табела 4, а во табела 5 кога се дава во комбинација со други



терапевтских емотерапевтски режими во мултипли индикации. За класификација според зачестеноста се користат следните ознаки: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) и многу ретки $< 1/10000$). Во рамките на секоја од овие категории несаканите дејства се наведени според намалување на сериозноста.

Монотерапија со капецитабин:

Во табела 4 се наведени несаканите дејства поврзани со примената на капецитабин како монотерапија. Податоците се добиени од трите главни клинички испитувања во кои учествувале > 1900 пациенти (студии M66001, SO14695 и SO14796). Секое од несаканите дејства од општата анализа на податоците за безбедноста е распределено во соодветната категорија според вкупната зачестеност.

Табела 4. Преглед на несаканите дејства пријавени кај пациентите третирани со капецитабин како монотерапија

Органски систем	Многу чести СИТЕ СТЕПЕНИ	Чести СИТЕ СТЕПЕНИ	Помалку чести ТЕШКИ И/ИЛИ ОПАСНИ ПО ЖИВОТ (СТЕПЕН 3 ДО 4) ИЛИ ОНИЕ КОИ СЕ СМЕААТ ЗА МЕДИЦИНСКИ СИГНИФИКАНТНИ	Ретки/Многу ретки (Постмаркетиншко искуство)
Инфекции и инфестации	-	Херпес вирусни инфекции, назофарингитис, инфекции на долниот респираторен систем	Сепса, инфекции на уринарниот систем, целулитис, тонзилитис, фарингитис, орална кандидијаза, грип, гастроентеритис, габични инфекции, инфекција, апсцес на забите	
Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми	-	-	Липом	
Нарушувања на крета и лимфниот систем	-	Неутропенија, анемија	Фебрилна неутропенија, панцитопенија, гранулоцитопенија, тромбоцитопенија, леукопенија,	



			хемолитичка анемија, International Normalised Ratio (INR) зголемен / Продолжено протромбинско време	
Нарушувања на имунолошкиот систем	-	-	Пречувствителност	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Анорексија	Дехидратација, Намалена тежина	Дијабетес, хипокалиемија, нарушен апетит, малнутриција, хипертриглицеридемија	
Психијатриски нарушувања	-	Инсомнија, депресија	Конфузност, панични напади, депресивно расположение, намалено либидо	
Нарушувања на нервниот систем	-	Главоболка, летаргија, зашеметеност, парестезии, дисгеузија	Афазија, нарушување на помнењето, атаксија, синкопа, нарушена рамнотежа, сензорни нарушувања, периферна невропатија	Токсична леукоенцефалопатија (многу ретко)
Нарушувања кај очите	-	Зголемено солзење, коњунктивитис, надразнување на очите	Намалена острина на видот, диплопија	Стеноза на солзен канал (ретко), Нарушувања на корнеа (ретко), Кератитис (ретко), Пунктатен кератитис (ретко)
Нарушувања кај ушите лабиринтот	-	-	Вертиго болка во ушите	
Нарушувања на работата на срцето	-	-	Нестабилна ангина, ангина пекторис, ишемија на миокардот, атријална фибрилација,	Вентрикуларна фибрилација (ретко), Продолжување на QT (ретко), Torsade de pointes (ретко),



			аритмија, тахикардија, синусна тахикардија, палпитации	Брадикардија (ретко), Вазоспазам (ретко)
Васкуларни нарушувања	-	Тромбофлебитис	Длабока венска тромбоза, хипертензија, петехии, хипотензија, бранови на топлина, периферно студенило	
Респираторни, тсракални и медијастинални нарушувања	-	диспнеа, епистакса, кашлица, ринореа	Белодробна емболија, пневмоторакс, хемоптиза, астма, диспнеа при напор	
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа, повраќање, гадење, стоматитис, абдоминална болка	Гастроинтестинални хепорагии, констипација, болка во горниот дел на стомакот, диспепсија, флатуленција, сува уста	Интестинална опструкција, асцитис, ентеритис, гастритис, дисфагија, болка во долниот дел на стомакот, езофагитис, нелагодност во стомакот, гастроезофагеален рефлукс, колитис, крв во столицата	
Хепатобилијарни нарушувања	-	Хипербилирубинемии, абнормалности на тестови на функцијата на црниот дроб	Жолтица	Откажување на црн дроб (ретко), Холестатски хепатитис (ретко)
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Палмарно- плантарна еритродизестезија**	Исип, алопеција, еритем, сува кожа, јадеж, хиперпигментација на кожата,	Блистери, Улкус на кожата, исип, уртикарија, фотосензитивна реакција, палмарен еритем, отекување на	Кожен еритематозен лупус (ретко), Сериозни кожни реакции како Стивенс-Џонсон синдром и токсична епидермална



		макуларен исип, лупење на кожата, дерматитис, нарушена пигментација, промени на ноктите	лицето, пурпура, Radiation recall синдром	некролиза (многу ретко) (види дел 4.4)
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	-	Болки во екстремитетите, болка во грбот, атралгија	Отекување на зглобовите, болки во коските, болки на лицето, вкочанетост на мускулите и зглобовите, мускулна слабост	
Нарушувања на бубрезите и уринарниот тракт	-	-	Хидронефроза, уринарна инконтиненција, хематурија, нокно мокрење, зголемен крвен креатинин	
Нарушувања на репродуктивниот систем и кај дојките	-	-	Вагинално крвање	
Други нарушувања и реакции на местото на давање на лекот	Замор, слабост	Пирексија, периферен едем, малаксаност, болка во градите	Едеми, треска, болест слична на грип, вкочанетост, покачена телесна температура.	

** Според постмаркетиншкото искуство, траен или сериозен синдром на палмарно-плантарна еритродисестеџија кој може да доведе до губење на отисоците на прстите (види дел 4.4)

Капецитабин во комбинирана терапија:

Во Табела 5 се наведени несаканите дејства пријавени кај пациентите третирани со капецитабин во комбинација со други хемотерапевтски режими во повеќе индикации базирано на податоците за безбедност од повеќе од 3000 пациенти. Несаканите дејства се додадени на соодветното групирање според фреквенција (многу чести или чести) зависно од највисоката инциденца забележана во едно од главните клинички испитувања и се само додадени кога се забележани **дополнително** во однос на несаканите дејства забележани во тек на монотерапија со капецитабин (видете табела 4) или се со **поголема зачестеност** во споредба со монотерапијата со капецитабин (видете табела 4). Помалку честите несакани дејства пријавени во текот на комбинирана терапија со капецитабин и некој друг лек се совпаѓаат со несаканите дејства пријавени за време на



монотерапија со капецитабин или за време на монотерапија со лекот со кој тој се комбинира (во литературата и/или соодветните Збирни извештаи за особините на лекот).

Некои од овие несакани дејства се чести при примената на лековите кои се даваат во комбинација со капецитабин (на пр. периферна сензорна невропатија при примена на доцетаксел или оксалиплатин, или пак хипертензија при примена на бевацизумаб); но не може да се исклучи нивното влошување при примената на капецитабин.

Табела 5 Преглед на несакани дејства пријавени кај пациентите третирани со капецитабин во комбинација со други лекови, кои се забележани дополнително, покрај несаканите дејства забележани во тек на монотерапија со капецитабин или се со поголема зачестеност во споредба со монотерапијата со капецитабин

Органски систем	Многу чести СИТЕ СТЕПЕНИ	Чести СИТЕ СТЕПЕНИ	Ретки/ Многу ретки (Постмаркетиншко искуство)
Инфекции и инфестации	-	Херпес зостер, инфекции на уринарниот систем, орална кандидијаза, инфекции на горните делови на респираторниот тракт, ринитис, грип, +инфекции, орален херпес	
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	*Неутропенија, *леукопенија, *анемија, *неутропенична треска, тромбоцитопенија	Депресија на коскената срцевина, *фебрилна неутропенија	
Нарушувања на имунолошкиот систем		Пречувствителност	Ангиедем (ретко)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Намален апетит	Хипокалиемија, хипонатриемија, хипомагнезијемија, хипокалциемија, хипергликемија	
Психијатриски нарушувања	-	Нарушен сон, анксиозност	
Нарушувања на нервниот систем	парестезија и дизестезија,	Невротоксичност и тремор, невралгија,	



		периферна невропатија, периферна сензорна невропатија, дисгеузија, главоболка	реакции на пречувствителност, хипоестезија	
Нарушувања очите	кај	Засилено солзење	Нарушување на видот, суви очи, болка во очите, оштетен вид, замаглен вид	
Нарушувања ушите лабиринтот	кај и	-	Тинитус, ослабен слух	
Нарушувања работата срцето	на на		Атријална фибрилација, срцева исхемија/инфаркт на срцето	
Васкуларни нарушувања		Едем на долните екстремитети, хипертензија, +емболија и тромбоза	Црвенило, хипотензија, хипертензивни кризи, валунзи, флебитис	
Респираторни, торакални медијастинални нарушувања	и	Воспаление на грлото, дизестезија на фаринксот	Икање, фаринголарингеална болка, дисфонија	
Гастроинтестинални нарушувања		Констипација, диспепсија	Крвавење во горните регии на гастроинтестинални от тракт, улцерации во усната празнина, гастритис, абдоминална дистензија гастроезофагеална рефлуксна болест, орална болка, дисфагија, ректално крвавење, болка во долниот дел на стомакот, орална	



		дизестезија, орална парестезија, орална хипоастезија, абдоминална нелагодност	
Хепатобилијарни нарушувања	-	Нарушена функција на црниот дроб	
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Алопеција, нарушувања на ноктите	Хиперхидроза, еритематозен исип, уртикарија, ноќно потење	
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Болка во мускулите, болка во зглобовите, болка во екстремитетите	Болка во вилицата, спазам на мускулите, тризмус, мускулна слабост	
Нарушувања кај бубрезите и уринарниот тракт	-	Хематурија, протеинурија, намален клиренс на креатининот, дизурија	Акутно бубрежно затајување како последица на дехидратација (ретко)
Други нарушувања и реакции на местото на давање на лекот	Покачена телесна температура, слабост *летаргија, неподнесување на топлина и студ	Мукозно Воспаление, болка во екстремитетите, болка, треска, болка во градите, болест која личи на грип, *висока температура, реакции поврзани со инфузијата, реакции по давањето на инјекцијата, болка на местото на инфузијата, болка на местото на давање на инјекцијата	
Повреди, труења и процедурални компликации	-	Контузии	

*Податокот за зачестеноста за секое несакано дејство ги опфаќа несаканите дејства од сите степени на сериозност. Податокот за зачестеноста на несаканите дејства означени со "+" се однесува на несакани дејства од степен 3 и 4. Несаканите дејства се наведени од најголема до најмала зачестеност која била забележана во главните испитувања на комбиниран третман.



Описи на некои несакани дејства

Палмарно-плантарна дизестезија (видете дел 4.4):

При доза на капецитабин од 1250 mg/m^2 двапати на ден од 1. до 14. ден секои три недели, забележана е зачестеност на палмарно-плантарна дизестезија од сите степени од 53% до 60% во испитувањата на капецитабин како монотерапија (испитувањата на адјувантен третман на карцином на дебелото црево, на третман на метастатски колоректален карцином и на третман на карцином на дојка), а зачестеност од 63 % кај испитаничките со метастатски карцином на дојка кои ја примале комбинацијата капецитабин/доцетаксел. При комбинираниот третман со капецитабин во доза од 1000 mg/m^2 двапати на ден од 1. до 14. ден секои три недели, зачестеноста на палмарно-плантарната дизестезија изнесувала 22% до 30%.

Мета анализата на податоците од 14 клинички испитувања спроведени кај повеќе од 4700 испитаници третирани со капецитабин како монотерапија или во комбинација со други хемотерапевтици за различни индикации (карцином на дебелото црево, колоректален карцином и карцином на дојка), покажала дека палмарно-плантарната еритроидизестезија (од било кој степен) се јавила кај 2066 испитаници (43%) во време чија медијана изнесувала 239 [95% CI 201, 288] дена од почетокот на примената на капецитабин. Во сите испитувања кои биле опфатени со оваа мета анализа, следните коваријабли биле статистички значајно поврзани со зголемен ризик од појава на ова несакано дејство: зголемување на почетната доза на капецитабин (грамови), намалување на кумулативната доза на капецитабин ($0,1 \text{ kg}$), зголемување на релативната јачина на дозата во првите шест месеци, продолжување на испитувањето (недели), зголемување на возраста (во интервали од по 10 години), женски пол и добар ECOG перформанс статус на почетокот на испитувањето (0 наспроти ≥ 1).

Дијареја (видете дел 4.4):

Капецитабинот може да предизвика појава на дијареја, која е забележана кај дури и до 50 % од испитаниците.

Резултатите од мета анализата на податоците од 14 клинички испитувања спроведени кај повеќе од 4700 испитаници третирани со капецитабин покажале дека во сите испитувања кои биле опфатени со оваа мета анализа, следните коваријабли биле статистички значајно поврзани со зголемен ризик од појава дијареја: зголемување на почетната доза на капецитабин (грамови), продолжување на испитувањето (недели), зголемување на возраста (во интервали од по 10 години) и женски пол. Следните коваријабли биле статистички значајно поврзани со намалување на ризикот од појава на дијареја: зголемување на кумулативната доза на капецитабин ($0,1 \text{ kg}$) и зголемување на релативната јачина на дозата во првите шест месеци.

Кардиотоксичност (видете дел 4.4):

Покрај несаканите дејства наведени во табелите 4 и 5, следните несакани дејства, чија зачестеност била помала од 0,1 %, биле поврзани со примената на капецитабин како



монотерапија, а се темелат врз кумулативната анализа на податоците за безбедноста на примената во 7 клинички испитувања со 949 испитаници (две клинички испитувања од фаза III и 5 клинички испитувања од фаза II кај испитаници со метастатски колоректален карцином и метастатски карцином на дојка): кардиомиопатија, тешка срцева инсуфициенција, ненадејна смрт и вентрикуларни екстрасистоли.

Енцефалопатија:

Покрај несаканите дејства наведени во табелите 4 и 5, врз основа на горенаведената анализа на податоците за безбедноста на примената во 7 клинички испитувања, и енцефалопатијата била поврзана со примената на капецитабин како монотерапија, со зачестеност помала од 0,1 %.

Посебни групи на пациенти

Повозрасни пациенти (видете дел 4.4)

Анализата на податоците за безбедноста на примената на капецитабин како монотерапија кај испитаници на возраст од ≥ 60 години и анализата на податоците за испитаниците кои примале комбинација од капецитабин и доцетаксел, покажале пораст на зачестеноста на несаканите дејства од степен 3. и 4. поврзани со третманот, како и на сериозни несакани дејства поврзани со третманот, во споредба со испитаниците на возраст < 60 години. Меѓу испитаниците на возраст ≥ 60 години, кои биле третирани со комбинација од капецитабин и доцетаксел, имало повеќе предвремени повлекувања од испитувањето поради несакани дејства, во споредба со испитаниците на возраст < 60 години.

Резултатите од мета анализата на податоците од 14 клинички испитувања кај повеќе од 4700 испитаници третирани со капецитабин покажале дека во сите испитувања кои биле опфатени со оваа анализа порастот на возраста (во интервали од по 10 години) бил статистички значајно поврзан со зголемувањето на ризикот од појава на палмарно-плантарна еритродизестезија и појава на дијареа, а со намалувањето на ризикот од неутропенија.

Пол

Резултатите од мета анализата на податоците од 14 клинички испитувања кај повеќе од 4700 испитаници третирани со капецитабин покажале дека во сите испитувања кои биле опфатени со оваа анализа женскиот пол бил статистички значајно поврзан со зголемен ризик од појава на палмарно-плантарна еритродизестезија и на дијареа, а со намален ризик од неутропенија.

Пациенти со ренална инсуфициенција (видете поглавија 4.2, 4.4 и 5.2)

Анализата на податоците за безбедноста на примената кај испитаниците третирани со капецитабин како монотерапија (колоректален карцином) кои имале ренална инсуфициенција пред почетокот на третманот покажала пораст на зачестеноста на несаканите дејства од степен 3 и 4 поврзани со третманот, во споредба со испитаниците со нормална функција на бубрезите (36 %, $n = 268$ испитаници со нормална функција на бубрезите наспроти 41 %, $n = 257$ кај оние со блага и 54 %, $n = 59$ кај оние со умерена



ренална инсуфициенција (видете дел 5.2). Кај пациентите со умерена ренална инсуфициенција забележана е поголема стапка на намалување на дозата (44 %) во споредба со 33 % кај пациентите со нормална функција на бубрезите и 32 % кај пациентите со блага ренална инсуфициенција, како и зголемена стапка на привремено повлекување од испитувањето (21 % во текот на првите два циклуса), во споредба со 5 % кај пациентите со нормална функција на бубрезите и 8 % кај оние со блага ренална инсуфициенција.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Акутното предозирање се манифестира со гадење, повраќање, дијареја, мукозитис, гастроинтестинална иритација и крвавење или оштетување на коскената срцевина. Третманот на предозирањето мора да ги вклучува сите вообичаени терапевтски и супортивни медицински интервенции кои се усмерени кон корегирање на постојните клинички манифестации и превенција на можните компликации.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Препарати за третман на малигни болести и имуномодулатори; Антинеопластици; Антиметаболити; Аналози на пиримидин
АТС код: L01BC06

Капецитабинот е нецитотоксичен флуоропиримидин карбамат, кој дејствува како перорално применет прекурсор на цитотоксичниот 5-флуороурацил (5-FU). Капецитабинот се активира во неколку ензимски чекори (видете дел 5.2). Ензимот кој е вклучен во финалната конверзија во 5-FU, тимидин фосфорилазата (ThyPase), е откриен во туморното ткиво, но и во здравите ткива, иако обично во помало количество. Капецитабинот, во комбинација со доцетакселот, покажал синегристичко дејство кај ксенографт моделите на хуманиот карцином, што може да се поврзе со зголемената активност на тимидин фосфорилазата, која е предизвикана од страна на доцетакселот.

Постојат докази дека метаболизмот на 5-FU по анаболички пат ја блокира реакцијата на метилација на дезоксиуридилната киселина во тимидилна киселина, и на тој начин ја попречува синтезата на дезоксирибонуклеинската киселина (ДНК). Вградувањето на 5-FU доведува до инхибиција на РНК и на синтезата на протеините. Со оглед на фактот дека



ДНК и РНК се битни за делбата и растењето на клетката, ефектот на 5-FU може да се состои и во создавање на недостиг на тимидин, што предизвикува нерамномерен раст и смрт на клетката. Ефектите од загубата на ДНК и РНК се највпечатливи кај оние клетки кои најбрзо се размножуваат и кои го метаболизираат 5-FU со поголема брзина.

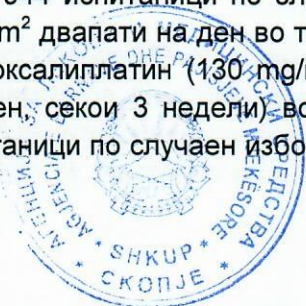
Карцином на дебелото црево и карцином на дебелото црево и на ректумот

Адјувантен третман на карцином на дебелото црево со капецитабин како монотерапија

Податоците од едно мулти-центрично, рандомизирано, контролирано клиничко испитување од фаза III кај пациенти со карцином на дебелото црево во стадиум III (стадиум C според Dukes-овата скала на проширеност) ја поддржуваат примената на капецитабинот како адјувантна терапија во третманиот на пациентите со карцином на дебелото црево (испитување ХАСТ; M66001). Во ова испитување, по пат на случаен избор, 1987 пациенти биле третирани со капецитабин (1250 mg/m^2 двапати на ден во период од 2 недели, по што следи пауза од една недела; се дава во циклуси од 3 недели, вкупно траење на терапијата е 24 недели) или со 5-FU и леуковорин (Mayo протокол: 20 mg/m^2 леуковорин и.в., по што следел болус од 425 mg/m^2 5-FU и.в. од првиот до петтиот ден, секои 28 дена во траење од 24 недели). Капецитабинот бил барем исто толку ефикасен како и 5-FU/LV и.в. кога се анализира преживувањето без симптоми на болеста кај популацијата на пациенти кои биле третирани по протоколот (однос на ризик 0,92; 95 % интервал на доверба (CI-confidence interval) 0,80-1,06). Кај целокупната рандомизирана популација тестовите за утврдување на разликата меѓу капецитабин и 5-FU/LV во преживувањето без појава на симптоми на болеста и вкупното преживување покажале однос на ризик од 0,88 (95 % CI 0,77 – 1,01; $p=0,068$), односно 0,86 (95 % CI 0,74 – 1,01; $p=0,060$). Медијаната на следењето во моментот на правењето на анализата изнесувала 6,9 години. Во една претходно планирана мултиваријантна Cox-анализа прикажана е супериорноста на капецитабин во однос на болус на 5-FU/LV. Во планот на статистичката анализа за вклучување во моделот претходно биле специфицирани следните фактори: возраст, изминато време од хируршкиот зафат до рандомизацијата, пол, почетни нивоа на CEA (карциноембрионален антиген), статус на лимфните јазли и држава. Кај целокупната рандомизирана популација е докажана супериорноста на капецитабинот во однос на 5-FU/LV во поглед на преживувањето без симптоми на болеста (однос на ризик од 0,849 [95 % CI: 0,739 – 0,976]; $p=0,0212$), како и во поглед на вкупното преживување (однос на ризик од 0,828 [95 % CI: 0,705 – 0,971]; $p=0,0203$).

Комбиниран адјувантен третман на карцином на дебелото црево

Податоците од едно комбинирано, рандомизирано, контролирано клиничко испитување од фаза III кај пациенти со карцином на дебелото црево во стадиум III (Dukes C) одат во прилог на примената на капецитабин во комбинација со оксалиплатин (XELOX) како адјувантна терапија за пациентите со карцином на дебелото црево (испитување NO16968). Во ова испитување на 944 испитаници по случаен избор им била доделена терапија со капецитабин (1000 mg/m^2 двапати на ден во тек на две недели, а потоа пауза од 1 недела) во комбинација со оксалиплатин (130 mg/m^2 во интравенска инфузија во траење од два часа на првиот ден, секои 3 недели) во циклуси од по три недели во траење од 24 недели; на 942 испитаници по случаен избор им била доделена терапија со



болус на 5-FU и леуковорин. Примарната анализа на преживувањето без симптоми на болеста (disease-free survival, DFS) кај ITT популацијата покажало значителна надмоќност на XELOX во однос на 5-FU/LV (HR=0,80, 95 % CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). Стапката на DSF по три години изнесувала 71 % за XELOX, а 67 % за 5-FU/LV. Анализата на RFS (recurrence-free survival, преживување без рецидиви) како секундарен показател на исходот, ги потврдила горенаведените резултати во прилог на XELOX, со HR од 0,78 (95 % CI = [0,67; 0,92]; p=0,0024) во однос на 5-FU/LV. XELOX покажал и тренд на надмоќност во поглед на OS (overall survival, вкупно преживување), со HR од 0,87 (95 % CI = [0,72; 1,05]; p=0,1486), што значело 13 % помал ризик од смрт. Стапката на петгодишно преживување изнесувала 78 % за XELOX, а 74 % за 5-FU/LV. Податоците за ефикасноста се темелат на медијана на времето на следење од 59 месеци за OS и 67 месеци за DFS. Стапката на повлекување од испитувањето поради несакани дејства кај ITT популацијата била повисока при примената на комбинацијата XELOX (21 %) отколку при монотерапијата со 5-FU/LV (9 %).

Монотерапија со капецитабин во третманот на метастатски колоректален карцином

Податоците од две мултицентрични, рандомизирани и контролирани клинички испитувања од ист тип од фаза III (SO14695; SO14796) ја поткрепуваат примената на капецитабин како третман од прва линија за метастатски колоректални карциноми. Во овие испитувања на 603 пациенти по случаен избор им била доделена терапија со капецитабин (1250 mg/m² двапати на ден во тек на 2 недели, а потоа пауза од 1 недела, во циклуси од 3 недели). На 604 пациенти по случаен избор им била доделена терапија со 5-FU и леуковорин (Мауо протокол: 20 mg/m² леуковорин и.в., по што следел болус од 425 mg/m² 5-FU и.в. од првиот до петтиот ден, секои 28 дена).

Финалниот одговор на терапијата кај вкупната рандомизирана популација (според проценката на испитувачот) изнесувал 25,7 % (капецитабин) во однос на 16,7 % (Мауо протокол), p<0,0002. Средното време до развој на болеста изнесувало 140 дена (капецитабин) во однос на 144 ден (Мауо протокол). Медијаната на преживување изнесувала 392 дена (капецитабин) во однос на 391 ден (Мауо протокол). Засега не се достапни споредбени податоци за монотерапијата на колоректален карцином и режимот на комбинирана терапија како прва линија на третман.

Комбинирана терапија како прва линија на третман на метастатски колоректален карцином

Податоците од едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано клиничко испитување од фаза III (NO16966) ја поддржуваат примената на капецитабин во комбинација со оксалиплатин или во комбинација со оксалиплатин и бевацизумаб како прва линија на третман на метастатски колоректален карцином. Испитувањето се состоело од два дела: прв (почетен) дел во кој 634 пациенти по случаен избор биле распределени во две групи: едната група примала XELOX протокол, а другата FOLFOX-4 протокол, и дополнителен 2 x 2 факторијален дел, во кој 1401 пациент биле по случаен избор распределени во четири различни групи: XELOX и плацебо, FOLFOX-4 и плацебо, XELOX и бевацизумаб и FOLFOX-4 и бевацизумаб. Режимите на третманот побарајте ги во Табела 6.



Табела 6. Режи́ми на третман во испитувањето NO16966 (mCRC)

	Третман	Почетна доза	шема
FOLFOX-4 или FOLFOX-4 и бевацитазумаб	оксалиплатин	85 mg/m ² iv. 2 часа	оксалиплатин на првиот ден, секои две недели
	леуковорин	200 mg/m ² iv. 2 часа	леуковорин на првиот и вториот ден, секои две недели
	5- флуороурацил	и.в. болус 400 mg/m ² , по кој следат 600 mg/m ² и.в. 22 часа	И.В. болус/ инфузија на 5-флуороурацил на првиот и вториот ден, секои две недели
	плацебо или бевацизумаб	5 mg/kg и.в. 30 – 90 min	првиот ден, пред FOLFOX-4 протоколот, секои две недели
XELOX или XELOX и бевацизумаб	оксалиплатин	130 mg/m ² и.в. 2 часа	оксалиплатин на првиот ден, секои три недели
	капецитабин	1000 mg/m ² перорално двапати дневно	капецитабин перорално двапати дневно во тек на две недели (по што следи една недела пауза)
	плацебо или бевацизумаб	7,5 mg/kg и.в. 30 – 90 min	првиот ден, пред XELOX протоколот, секои три недели

5 - флуороурацил: интравенска болус инјекција веднаш по леуковоринот

Утврдено е дека третманот по XELOX протоколот не е помалку ефикасен од третманот по FOLFOX-4 протоколот кога се споредува преживувањето без развој на болеста кај популација на соодветни пациенти и популација на пациенти предвидени за третман (видете Табела 7). Резултатите од испитувањето исто така покажуваат дека XELOX протоколот е еквивалентен на FOLFOX-4 протоколот во поглед на вкупното преживување (видете Табела 7). Споредбата на XELOX протоколот со бевацизумаб во однос на FOLFOX-4 протоколот со бевацизумаб била однапред дефинирана истражувачка анализа. При споредбата на овие третирани подгрупи, XELOX протоколот со бевацизумаб бил сличен со FOLFOX-4 протоколот со бевацизумаб во поглед на преживувањето без развој на болеста (однос на ризик 1,01 [97,5 % CI 0,84 – 1,22]). Медијаната на времето на следење во моментот на примарните анализи кај популацијата на пациенти предвидени за третман изнесувала 1,5 години. Податоците од анализата по уште една година на следење исто така се содржани во Табела 7. Но анализата на преживувањето без развој на болеста во текот на третманот не ги потврдила резултатите од општата анализа на преживување без развој на болеста и вкупното преживување: односот на ризикот кај



XELOX protokolot vo odnos na FOLFOX-4 protokolot iznesувал 1,24 со CI 97,5 % 1,07 – 1,44. Иако анализите на осетливоста покажуваат дека разликите во распоредот на режимите и изборот на времето за преглед на туморот влијаат врз анализата на преживувањето без развој на болеста во текот на третманот, вистинското објаснување за ваквиот резултат не е познато.

Табела 7. Клучни резултати за ефикасноста во испитувањето NO16966

ПРИМАРНА АНАЛИЗА			
XELOX / XELOX + P / XELOX + BV (ERP*: N = 967; ITT**: N = 1017)		FOLFOX-4 / FOLFOX-4 + P/ FOLFOX-4 + BV (ERP*: N = 937; ITT** : N = 1017)	
Популација	Медијана на времето до појава на настанот (денови)		Однос на ризик (97,5% CI)
Параметар: преживување без развој на болеста			
ERP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Параметар: вкупно преживување			
ERP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
ДОПОЛНИТЕЛНА ГОДИНА НА СЛЕДЕЊЕ			
Популација	Медијана на времето до појава на настанот (денови)		Однос на ризик (97,5 % CI)
Параметар: преживување без развој на болеста			
ERP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Параметар: вкупно преживување			
ERP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

* ERP = популација на погодни пациенти; ** ITT = популација на пациенти предвидени за третман

Податоците од едно рандомизирано контролирано испитување од фаза III (CAIRO) ја поддржуваат примената на капецитабин со почетна доза од 1000 mg/m² во траење од 2 недели секои 3 недели во комбинација со иринотекан како прва линија на третман на пациенти со метастатски колоректален карцином. 820 пациенти биле поделени по случаен избор во две групи за примање на секвенциска терапија (n = 410) или комбинирана терапија (n = 410). Секвенциската терапија се состоела од третман со капецитабин (1250 mg/m² двапати дневно во траење од 14 дена) како прва линија на третман, потоа од третман со иринотекан (350 mg/m² на 1. ден) како втора линија и на крајот од третманот комбинација од капецитабин (1000 mg/m² двапати дневно во траење од 14 дена) и оксалиплатин (130 mg/m² на 1. ден) како трета линија на третман. Комбинираната терапија се состоела од третман со капецитабин (1000 mg/m² двапати дневно во траење од 14 дена) во комбинација со иринотекан (250 mg/m² на 1. ден) (XELIRI протокол) како прва линија на третман, а потоа од третман со капецитабин (1000 mg/m² двапати дневно во траење од 14 дена) и оксалиплатин (130 mg/m² на 1. ден) како втора линија на третман. Сите циклуси на третмани се применувале во интервали од 3 недели. Во првата линија на третманот медијаната на преживување без развој на болеста

кај популацијата на пациенти предвидени за третман изнесувала 5,8 месеци (95 % CI - 6,2 месеца) за монотерапијата со капецитабин и 7,8 месеци (95 % CI, - 7,0 - 8,3 месеци; $p = 0,0002$) за XELIRI протоколот.

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

XELIRI бил споредуван со 5-FU + иринотекан (FOLFIRI) во три рандомизирани студии кај пациенти со метастатски колоректален карцином. XELIRI режимите вклучиле капецитабин 1000 mg/m² двапати на ден во деновите од 1 до 14 на три-неделен циклус во комбинација со иринотекан 250 mg / m² на ден 1. Во најголемата студија (BICC-C), пациентите биле рандомизирани да примаат или отворено FOLFIRI ($n = 144$), болус 5-флуороурацил (mFL) ($n = 145$) или XELIRI ($n = 141$) и дополнително рандомизирани да примаат или двојно слеп третман со целекоксиб или плацебо. Средната вредност на PFS била 7,6 месеци за FOLFIRI, 5,9 месеци за mFL ($p = 0.004$), за споредба со FOLFIRI) и 5,8 месеци за XELIRI ($p = 0,015$). Медиана OS е 23,1 месеци за FOLFIRI 17,6 месеци за mFL ($p = 0,09$), а 18,9 месеци за XELIRI ($p = 0,27$). Пациентите третирани со XELIRI искусиле прекумерна гастроинтестинална токсичност во споредба со FOLFIRI (дијареа 48% и 14% за XELIRI и FOLFIRI соодветно).

Во EORTC студијата пациенти биле рандомизирани да примаат или отворен етикета FOLFIRI ($n = 41$) или XELIRI ($n = 44$), со дополнителна рандомизација на било двојно-слеп третман со целекоксиб или плацебо. Средната вредност на PFS и вкупното преживување (OS) биле пониски за XELIRI наспроти FOLFIRI (ПФС 5,9 наспроти 9,6 месеци и OS 14,8 наспроти 19,9 месеци), во прилог на што прекумерни стапки на дијареја биле пријавени кај пациенти кои примаат XELIRI режим (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

Во студија објавена од страна Skof et al, пациентите биле рандомизирани да примаат или FOLFIRI или XELIRI. Вкупната стапка на одговор била 49% во XELIRI и 48% во FOLFIRI arm ($p = 0,76$). На крајот на третманот, 37% од пациентите во XELIRI и 26% од пациентите во FOLFIRI групата биле без доказ на болеста ($p = 0,56$). Токсичноста била слична помеѓу третмани со исклучок на неутропенија пријавена почесто кај пациенти третирани со FOLFIRI.

Montagnani et al ги користел резултатите од трите студии за да се обезбеди сеопфатна анализа на рандомизирани студии за споредба на FOLFIRI и XELIRI третмани во лекувањето на mCRC. Значително намалување на ризикот од прогресија е поврзан со FOLFIRI (HR, 0,76; 95%CI,0,62-0,95; $P < 0,01$), што е резултат делумно на лошата толеранција на XELIRI режими кои се користеле.

Податоците од една рандомизирана клиничка студија (Souglakos et al, 2012) за споредба на FOLFIRI + бевацизумаб со XELIRI + бевацизумаб не покажале значителни разлики во PFS или OS помеѓу третманите. Пациентите биле рандомизирани да примаат или FOLFIRI плус бевацизумаб (Arm-A, $n=167$) или XELIRI плус бевацизумаб (Arm-B, $n=166$).



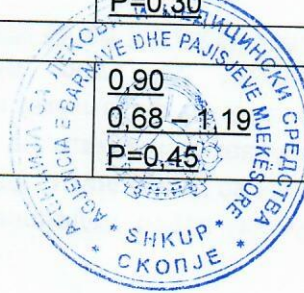
За Arm B,, XELIRI режимот се користел капецитабин 1000 mg / m² двапати на ден за 14 дена + иринотекан 250 mg / m² на ден 1. Средното преживување без прогресија (PFS) било 10,0 и 8,9 месеци; P = 0,64, вкупното преживување од 25,7 и 27,5 месеци; p = 0.55 и стапките на одговор 45,5 и 39,8%; P = 0,32 за FOLFIRI-Bev и XELIRI-Bev, соодветно. Пациентите третирани со XELIRI + бевацизумаб пријавиле значително повисока инциденца на дијареа, фебрилна неутропенија и рака-стапало кожни реакции од пациентите третирани со FOLFIRI + бевацизумаб со значително зголемено одложување на третман, намалување на дозата и прекин на третман.

Податоците од прелиминарната анализа на едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано испитување од фаза II (AIO KRK 0604) ја поддржуваат примената на капецитабин во почетна доза од 800 mg/m² во траење од 2 недели секои 3 недели, во комбинација со иринотекан и бевацизумаб како прва линија на третман на пациентите со метастатски колоректален карцином. На 115 пациенти им била по случаен избор доделена терапија со капецитабин во комбинација со иринотекан (XELIRI протокол) и бивацизумаб: капецитабин (800 mg/m² двапати дневно во траење од две недели, по што следи пауза од 7 дена), иринотекан (200 mg/m² како инфузија во траење од 30 минути на 1. ден, секои 3 недели) и бевацизумаб (7,5 mg/kg како инфузија во траење од 30 до 90 минути на 1. ден, секои 3 недели); на вкупно 118 пациенти им била по случаен избор доделена терапија со капецитабин во комбинација со оксалиплатин и бивацизумаб: капецитабин (1000 mg/m² двапати дневно во траење од две недели, по што следи пауза од 7 дена), оксалиплатин (130 mg/m² како инфузија во траење од 2 часа на 1. ден, секои 3 недели) и бевацизумаб (7,5 mg/kg како инфузија во траење од 30 до 90 минути на 1. ден, секои 3 недели).

По просечно времетраење на следење за проучување на населението од 26,2 месеци, одговорите на третман, се како што е прикажано подолу:

Табела 8 Клучни резултати на ефикасноста за AIO KRK study студија

	<u>XELOX</u> <u>bevacizumab</u> <u>(ITT: N=127)</u>	<u>Modified XELIRI+</u> <u>bevacizumab</u> <u>(ITT: N= 120)</u>	<u>Hazard ratio</u> <u>95% CI</u> <u>P value</u>
<u>преживување без развој на болеста по 6 месеци</u>			
<u>ITT</u>	<u>76%</u>	<u>84%</u>	<u>=</u>
<u>95% CI</u>	<u>69 - 84%</u>	<u>77 - 90%</u>	
<u>Средно преживување без развој на болеста</u>			
<u>ITT</u>	<u>10,4 месеци</u>	<u>12,1 месеци</u>	<u>0,93</u>
<u>95% CI</u>	<u>9,0 - 12,0</u>	<u>10,8 - 13,2</u>	<u>0,82 - 1,07</u>
			<u>P=0,30</u>
<u>Средно збирно преживување</u>			
<u>ITT</u>	<u>24,4 месеци</u>	<u>25,5 месеци</u>	<u>0,90</u>
<u>95% CI</u>	<u>19,3 - 30,7</u>	<u>21,0 - 31,0</u>	<u>0,68 - 1,19</u>
			<u>P=0,45</u>



Комбинирана терапија како втора линија за третман на метастатски колоректален карцином

Податоците од едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано клиничко испитување од фаза III (NO16967) ја поддржуваат примената на капецитабин во комбинација со оксалиплатин како втора линија на третман на метастатски колоректален карцином. Во ова испитување 627 пациенти со метастатски колоректален карцином, кои претходно биле третирани со иринотекан во комбинација со флуоропиримидин, по случаен избор биле поделени во групи кои примале третман по XELOX протоколот или FOLFOX-4 протоколот. Се покажало дека XELOX не е помалку ефикасен од FOLFOX-4 протоколот во поглед на преживувањето без развој на болеста кај популацијата по протоколот и популацијата на пациенти предвидени за третман (видете табела 9). Резултатите покажуваат дека XELOX протоколот е еквивалентен на FOLFOX-4 протоколот во поглед на вкупното преживување (видете табела 6). Медијаната на следење на пациентите во моментот на примарните анализи кај популацијата на пациенти предвидени за третман изнесувала 2,1 година; податоците од анализите извршени по дополнителни 6 месеци следење исто така се содржани во табелата 9.

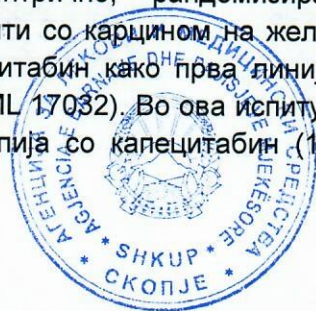
Табела 9. Клучни резултати за ефикасноста во испитувањето NO16967

ПРИМАРНА АНАЛИЗА			
XELOX (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT** : N = 314)	
Популација	Медијана на времето до појава на настанот (денови)	Однос на ризик (95% CI)	
Параметар: преживување без развој на болеста			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Параметар: вкупно преживување			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
ДОПОЛНИТЕЛНИ 6 МЕСЕЦИ СЛЕДЕЊЕ			
Популација	Медијана на времето до појава на настанот (денови)	Однос на ризик (95% CI)	
Параметар: преживување без развој на болеста			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Параметар: вкупно преживување			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

* PPP = популација по протоколот; ** ITT = популација на пациенти предвидени за третман

Карцином на желудник во напреднат стадиум:

Податоците од едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано клиничко испитување од фаза III кај пациенти со карцином на желудник во напреднат стадиум ја поддржуваат примената на капецитабин како прва линија на третман на карцином на желудник во напреднат стадиум (ML 17032). Во ова испитување на 160 пациенти им била по случаен избор доделена терапија со капецитабин (1000 mg/m² двапати дневно во



траење од 2 недели, по што следи пауза од 7 дена) и цисплатин (80 mg/m^2 како инфузија во траење од 2 часа, секои 3 недели). На 156 пациенти им била по случаен избор доделена терапија со лекот 5-FU (800 mg/m^2 дневно, континуирана инфузија од првиот до петтиот ден, секои три недели) и цисплатин (80 mg/m^2 како инфузија во траење од 2 часа, на 1. ден, секои 3 недели). Според анализите спроведени по протоколот, капецитабинот, во комбинација со цисплатинот, не бил инфериорен во однос на комбинацијата на 5-FU и цисплатинот во поглед на преживувањето без симптоми на развој на болеста (однос на ризик 0,81; 95 % CI 0,63 – 1,04). Медијаната на преживување без симптоми на развој на болеста изнесувала 5,6 месеци (комбинација на капецитабин и цисплатин) во однос на 5,0 месеци (комбинација на 5-FU и цисплатин). Односот на ризик за времетраењето на преживувањето (вкупното преживување) бил сличен на односот на ризик за преживувањето без развој на болеста (однос на ризик 0,85; 95 % CI 0,64 – 1,13). Медијаната на преживување изнесувала 10,5 месеци (комбинација на капецитабин и цисплатин) во однос на 9,3 месеци (комбинација на лекот 5-FU и цисплатин).

Податоците од едно рандомизирано, мултицентрично клиничко испитување од фаза III кое било спроведено заради споредба на капецитабин со лекот 5-FU и оксалиплатин со цисплатин кај пациенти со карцином на желудникот во напреднат стадиум ја поддржуваат примената на капецитабин како прва линија на третман на карцином на желудник во напреднат стадиум (REAL-2). Во ова испитување 1002 пациенти по случаен избор биле вклучени во една следните четири групи по 2 x 2 факторијален дизајн:

- ECF: епирубицин (50 mg/m^2 како болус на 1. ден, секои 3 недели), цисплатин (60 mg/m^2 како инфузија во траење од 2 часа, на 1. ден, секои 3 недели) и 5-FU (200 mg/m^2 дневно, како континуирана инфузија преку централен венски катетер).
- ECX: епирубицин (50 mg/m^2 како болус на 1. ден, секои 3 недели), цисплатин (60 mg/m^2 како инфузија во траење од 2 часа, на 1. ден, секои 3 недели) и капецитабин (625 mg/m^2 двапати дневно без паузи).
- EOF: епирубицин (50 mg/m^2 како болус на 1. ден, секои 3 недели), оксалиплатин (130 mg/m^2 како инфузија во траење од 2 часа, на 1. ден, секои 3 недели) и 5-FU (200 mg/m^2 дневно, како континуирана инфузија преку централен венски катетер).
- EOX: епирубицин (50 mg/m^2 како болус на 1. ден, секои 3 недели), оксалиплатин (130 mg/m^2 како инфузија во траење од 2 часа, на 1. ден, секои 3 недели) и капецитабин (625 mg/m^2 двапати дневно без паузи).

Анализите на основните параметри на ефикасноста кај популацијата според протоколот не покажале инфериорност на третманот со капецитабин во споредба со лекот 5-FU (однос на ризик 0,86, 95 % CI: 0,8 – 0,99) и третманот со оксалиплатин во споредба со цисплатин (однос на ризик 0,92, 95 % CI: 0,80 – 1,11). Медијаната на вкупното преживување изнесувала 10,9 месеци за протоколите кои содржеле капецитабин и 9,6 месеци за протоколите со лекот 5-FU. Медијаната на вкупното преживување изнесувала 10,0 месеци за протоколите кои содржеле цисплатин и 10,4 месеци за протоколите со оксалиплатин.



Капецитабинот во комбинација со оксалиплатинот бил применет и во третманот на карцином на желудник во напреднат стадиум. Испитувањата со капецитабин како монотерапија покажуваат дека капецитабинот има ефект врз карциномот на желудник во напреднат стадиум.

Карцином на дебелото црево, колоректален карцином и карцином на желудникот во напреднат стадиум: мета анализа

Мета анализата на шест клинички испитувања (SO14695, SO14796, M6601, NO16966, NO16967, M17032) ја поддржува замената на лекот 5-FU со капецитабин во монотерапијата и комбинираната терапија на карциноми на дигестивниот тракт. Анализата на кумулативните податоци опфатила 3097 пациенти третирани со терапевтски протоколи кои содржеле капецитабин и 3074 пациенти третирани со терапевтски протоколи кои содржеле 5-FU. Медијаната на вкупното време на преживување изнесувала 703 дена (95 % CI: 671; 745) кај пациентите третирани со терапевтски протоколи кои содржеле капецитабин и 683 дена (95 % CI: 646; 715) кај пациентите третирани со терапевтски протоколи кои содржеле 5-FU. Односот на ризик за вкупното преживување изнесувал 0,94 (95 % CI: 0,89; 1,00, $p=0,0489$), што покажува дека терапевтските протоколи кои содржеле капецитабин се поефикасни од терапевтските протоколи кои содржеле 5-FU.

Карцином на дојка:

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

Податоците од едно мултицентрично, рандомизирано, контролирано клиничко испитување од фаза III ја поддржуваат примената на капецитабин во комбинација со доцетаксел за третман на локално напреднат или метастатски карцином на дојка по неуспешна цитотоксична хемотерапија, кој содржела еден антрациклин. Во ова испитување 255 пациентки биле третирани со капецитабин (1250 mg/m^2 двапати дневно во траење од 2 недели, по што следи пауза од 7 дена и 75 mg/m^2 доцетаксел како интравенска инфузија во траење од 1 час, секои 3 недели). Само доцетаксел (100 mg/m^2 како интравенска инфузија во траење од 1 час, секои 3 недели) примале 256 пациентки. Преживувањето било поголемо во групата која била третирана со комбинацијата на капецитабин и доцетаксел ($p = 0,0126$). Медијаната на преживување изнесувала 442 дена (комбинација на капецитабин со доцетаксел), односно 352 дена (само доцетаксел). Финалниот терапевтски одговор во целокупната рандомизирана популација (проценка на испитувачот) изнесувал 41,6 % (комбинација на капецитабин и доцетаксел), односно 29,7 % (само доцетаксел), $p = 0,0058$. Времето до развој на болеста било подолго во групата која била третирана со комбинацијата на капецитабин и доцетаксел ($p < 0,0001$). Средното време до развојот на болеста изнесувало 186 дена (комбинација на капецитабин и доцетаксел), односно 128 дена (само доцетаксел).

Монотерапија со капецитабин по неуспешна хемотерапија со таксан и антрациклин и кај пациенти кај кои не е индицирана антрациклинска терапија



Податоците од две мултицентрични клинички испитувања од фаза II ја поддржуваат примената на капецитабин како монотерапија во третманот на пациенти по неуспешна хемотерапија со таксан и антрациклин и кај пациенти кај кои не е индицирана понатамошна антрациклинска терапија. Во овие испитувања, со капецитабин (1250 mg/m^2 двапати дневно во траење од 2 недели, по што следела пауза од 7 дена) биле третирани 236 пациенти. Финалниот терапевтски одговор (проценка на испитувачот) изнесувал 20% (првото испитување), односно 25 % (второто испитување). Средното време до развојот на болеста изнесувало 93, односно 98 дена. Медијаната на преживување изнесувала 384, односно 373 дена.

Сите индикации:

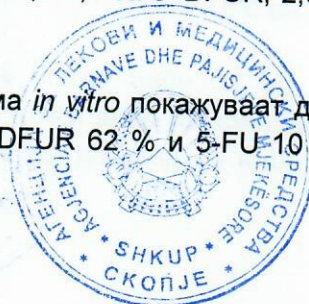
Мета анализата на податоците од 14 клинички испитувања спроведени кај повеќе од 4700 испитаници третирани со капецитабин како монотерапија или во комбинација со различни режими на терапија за различни индикации (карцином на дебело црево, на дебело црево и на ректум, на желудник и на дојка), покажала дека пациентите кои примале капецитабин, а кај кои се развила палмарно-плантарната еритродисестезија, имаат подолго вкупно време на преживување, споредено со пациентите кај кои не се развила палмарно-плантарната еритродисестезија: медијаната на вкупното преживување изнесува 1100 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 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на капецитабин е оценувана во опсег на дози од 502 до 3514 mg/m^2 на ден. Параметрите на капецитабинот, 5'-деокси-5-флуороцитидинот (5'-DFCR) и 5'-деокси-5-флуороуридинот (5'-DFUR) измерени на 1. и на 14. ден биле слични. AUC на 5-FU била за 30 % - 35 % поголема на 14. ден. Намалувањето на дозата на капецитабин ја намалува изложеноста на системите на 5-FU повеќе отколку што е пропорционално на дозата, поради нелинеарната фармакокинетика на активниот метаболит.

Апсорпција: по перорална примена, капецитабинот покажува брза и екстензивна апсорпција, по што следи екстензивна конверзија во метаболитите 5'-DFCR и 5'-DFUR. Примената на капецитабинот со храна ја намалува брзината на неговата апсорпција, но има многу мал ефект врз AUC на 5'-DFUR, односно на AUC на метаболитот 5-FU. Кога бил даден во доза од 1250 mg/m^2 , по јадење на 14. ден од третманот, максималните концентрации во плазмата (C_{max} во $\mu\text{g/ml}$) на капецитабин изнесувале 4,67, на 5'-DFCR 3,05, на 5'-DFUR; 12,1, на 5-FU 0,95 и на FBAL 5,46. Времето потребно за постигнување на максималната концентрација (t_{max} во часови) изнесувало 1,50 за капецитабин, 2,00 за 5'-DFCR, 2,00 за 5'-DFUR, 2,00 за 5-FU и 3, 34 за FBAL. Вредностите за AUC_∞ во $\mu\text{g.h/ml}$ изнесувале 7,75 за капецитабин, 7,24 за 5'-DFCR, 24,6 за 5'-DFUR, 2,03 за 5-FU и 36,3 за FBAL.

Дистрибуција: испитувањата на човечка плазма *in vitro* покажуваат дека капецитабин се врзува 54 % за протеините, 5'-DFCR 10 %, 5'-DFUR 62 % и 5-FU 10 %, и тоа главно за албуминот.



Биотрансформација: капецитабинот прво се метаболизира во црниот дроб преку карбоксилестеразата во 5'-DFCR, кој потоа се конвертира во 5'-DFUR преку цитидин деаминазата. 5'-DFUR главно се наоѓа во црниот дроб и во туморните ткива. Понатамошната каталитичка активација на 5'-DFUR се одвива со помош на тимидин фосфорилазата (ThyPase). Ензимите кои учествуваат во каталитичката активација се наоѓаат во туморните ткива, но и во здравите ткива, иако во помала мера. Ензимската биотрансформација на капецитабин во 5-FU доведува до поголема концентрација во туморните ткива. Во случајот на колоректален карцином, создавањето на 5-FU претежно е локализирано во туморните стромални клетки. По перорална примена на капецитабин од страна на пациенти со колоректален карцином, односот на концентрацијата на 5-FU во колоректалните карциноми и концентрацијата во околните ткива изнесувал 3,2 (опсег од 0,9 до 8,0). Односот на концентрацијата на 5-FU во туморот и онаа во плазмата изнесувал 21,4 (опсег од 3,9 до 59,9; $n = 8$), при што односот на концентрацијата во здравите ткива и онаа во плазмата изнесувал 8,9 (опсег од 3,0 до 25,8; $n = 8$). Измерена е активноста на тимидин фосфорилазата и утврдено е дека е 4 пати поголема кај примарниот колоректален карцином отколку кај околното здраво ткиво. Според имунохистохемиските истражувања, изгледа дека тимидин фосфорилазата е во поголем дел локализирана во туморните стромални клетки.

5-FU понатаму се катаболизира во помалку токсичниот дихидро-5-флуороурацил (FUH_2) со помош на ензимот дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD). Дихидропиримидиназата го раскинува пиримидинскиот прстен и настанува 5-флуоро-уреидопропионска киселина (FUPA). На крајот, β -уреидо-пропионазата ја раскинува FUPA до α -флуоро- β -аланин (FBAL), кој се излучува во урината. На брзината на конверзијата клучно влијание има дихидропиримидин дехидрогеназа (DPD). Недостигот на DPD може да предизвика зголемена токсичност на капецитабинот (видете поглавија 4.3 и 4.4).

Елиминација: полувремето на елиминација ($t_{1/2}$ во часови) на капецитабинот изнесувало 0,85, на 5'-DFCR 1,11, на 5'-DFUR 0,66, на 5-FU 0,76 и на FBAL 3,23. Капецитабинот и неговите метаболити претежно се излучуваат во урината; 95,5 % од применетата доза на капецитабин се излучува во урината. Само 2,6 % од дозата се елиминира преку фецесот. Во урината се излучува главниот метаболит FBAL, кој сочинува 57 % од применетата доза. Околу 3 % од применетата доза се излучува во урината во непроменет облик.

Комбинирана терапија: Клиничките испитувања од фаза I во кои бил оценуван ефектот на капецитабин врз фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел (и обратно) не покажале никакви ефекти на капецитабинот врз фармакокинетиката на доцетаксел или паклитаксел ($C_{\max}$ и AUC), ниту ефекти на доцетакселот или паклитакселот врз фармакокинетиката на 5'-DFUR.

Фармакокинетика кај посебни групи на пациенти: Популациска фармакокинетска анализа била спроведена кај една група од 505 пациенти со колоректален карцином по третман со капецитабин во доза од 1250 mg/m^2 двапати на ден. Полот, потоењето или



непостоењето на метастази на црниот дроб, општиот статус според Карнофски, вкупниот билирубин, серумскиот албумин, AST и ALT немале статистички значајно влијание врз фармакокинетиката на 5'-DFUR, 5-FU и FBAL.

Пациенти со хепатална инсуфициенција која се должи на метастази на црниот дроб: Според фармакокинетското испитување кај пациентите со карцином кои имале блага до умерена хепатална инсуфициенција која се должи на метастази на црниот дроб, биорасположивоста на капецитабинот и изложеноста на 5-FU може да се зголеми во однос на онаа кај пациентите кои немаат хепатална инсуфициенција. Нема фармакокинетски податоци за пациенти со сериозно оштетување на црниот дроб.

Пациенти со ренална инсуфициенција: Врз основа на податоците од фармакокинетското испитување кај пациентите со карцином и со блага до умерена ренална инсуфициенција, клиренсот на креатининот нема влијание на фармакокинетиката на интактниот лек и на 5-FU. Забележано е дека клиренсот на креатининот влијае на системската изложеност на 5'-DFUR (зголемување од 35 % на AUC кога клиренсот на креатининот ќе се намали за 50 %) и на FBAL (зголемување од 114 % на AUC кога клиренсот на креатининот ќе се намали за 50 %). FBAL е метаболит кој нема антипролиферативна активност.

Повозрасни пациенти: Врз основа на резултатите од популациската фармакокинетска анализа, која вклучувала пациенти во широк опсег на возрасти (од 27 до 86 години), како и 234 (46 %) пациенти на возраст од 65 години или постари, утврдено е дека возраста нема влијание на фармакокинетиката на 5'-DFUR и 5-FU. AUC на метаболитот FBAL растела со возраста (20 % поголема возраст имала 15 % зголемување на AUC на метаболитот FBAL). До ова зголемување веројатно доаѓа поради променетата функција на бубрезите.

Фактори на етничка припадност: По перорална примена на 825 mg/m² капецитабин двапати дневно во тек на 14 дена, Јапонците (n = 18) имале 36 % помала C_{max} и 24 % помала AUC на капецитабинот од белците (n = 22). Јапонците имале исто така 25 % помала C_{max} и 34 % помала AUC на FBAL од белците. Клиничкото значење на овие разлики не е познато. Нема сигнификантни разлики во изложеноста на другите метаболити (5'-DFCR, 5'-DFUR и 5-FU).

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Во испитувањето на токсичноста на повторени дози, пероралната секојдневна примена на капецитабинот предизвикала токсични ефекти на гастроинтестиналниот, лимфниот и хематопоеТСкиот систем кај јавански макаки мајмуни, што е типично за флуоропиримидините. Токсичноста била реверзибилна. Забележано е дека капецитабинот може да предизвика и кожна токсичност која се манифестирала со дегенеративно/регресивни промени. Капецитабинот не покажал токсичност на ЦНС и на црниот дроб. Кај суномolgus мајмуните можела да се забележи кардиоваскуларна



токсичност (на пр. продолжување на PR и QT интервалот) по интравенска примена (100 mg/kg), но не и по повторена орална доза (1379 mg/m² на ден).

Двегодишното испитување на канцерогеноста кај глувци не обезбедило докази за канцерогеност на капецитабинот.

Во текот на стандардните испитувања на плодноста, кај женките на глувци кои примале капецитабин било забележано нарушување на плодноста. Овој ефект бил реверзибилен по одреден временски период во кој не бил даван капецитабин. Освен тоа, во текот на едно испитување кое траело 13 недели забележани се атрофија и дегенеративни промени на репродуктивните органи на мажјаците на глувци. Овие ефекти биле реверзибилни по одреден временски период во кој не бил даван лекот (види дел 4.6).

Во испитувањата на ембриотоксичноста и тератогеноста изведени кај глувци, забележани се зголемена дозно-зависна ресорпција на фетусот и тератогеност. Кај мајмуните, при високи дози, биле забележани нарушувања и смрт на плодот, но немало докази за тератогеност.

Капецитабинот не покажал мутагеност во *in vitro* испитувањата кај бактериски клетки (Ames-ов тест) ниту кај клетките од цицачи (кинеска хрчка V79/HPRT тест на генска мутација). И покрај тоа, слично како и другите нуклеозидни аналози (5-FU), капецитабинот бил кластоген за човечките лимфоцити (*in vitro*) и дошло до позитивен тренд во микронуклеарниот тест (*in vitro*) на коскената срцевина на глушец.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблетно јадро

Лактоза

Целулоза, микрокристална

Хипромелоза

Кроскармелоза натриум

Магнезиум стеарат

Таблетна обвивка

Макрогол 400

Хипромелоза

Титан диоксид (E171)

Железен оксид, црвен (E172)

Железен оксид, жолт (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не се забележани.

6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Начин на чување



Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригинално пакување за да се заштити од влага.

6.5 Природа и состав на пакувањето

Капецитабин Тева таблети од 150 mg:

Таблетите Капецитабин Тева 150 mg се достапни во пакување од 60 (6x10) филм-обложени таблети во блистер PVC/PE/PVDC – Aluminium, во кутија.

Таблетите Капецитабин Тева 500 mg се достапни во пакување од 120 (12x10) филм-обложени таблети во блистер PVC/PE/PVDC – Aluminium, во кутија.

6.6 Упатство за употреба/пакување

Нема посебни услови.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

Ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-2605/2 , 11-4818/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

05.2020

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2022 година

