

## COMPOSITION

**CAPIXET tablet:** Each film coated tablet contains Capecitabine USP 500 mg.

## PHARMACOLOGY

Capecitabine is relatively non-cytotoxic in vitro. This drug is enzymatically converted to 5- fluorouracil (5-FU) in vivo. Both normal and tumor cells metabolize 5-FU to 5-fluoro-2'-deoxyuridine monophosphate (FdUMP) and 5-fluorouridine triphosphate (FUTP). These metabolites cause cell injury by two different mechanisms. First, FdUMP and the folate cofactor, N5-10-methylenetetrahydrofolate, bind to thymidylate synthase (TS) to form a covalently bound ternary complex. This binding inhibits the formation of thymidine from 2'-deoxyuridylate. Thymidylate is the necessary precursor of thymidine triphosphate, which is essential for the synthesis of DNA, so that a deficiency of this compound can inhibit cell division. Second, nuclear transcriptional enzymes can mistakenly incorporate FUTP in place of uridine triphosphate (UTP) during the synthesis of RNA. This metabolic error can interfere with RNA processing and protein synthesis.

## PHARMACOKINETICS

Capecitabine reached peak blood levels in about 1.5 hours (Tmax) with peak 5-FU levels occurring slightly later, at 2 hours. Food reduced both the rate and extent of absorption of Capecitabine with mean Cmax and AUC0-a decreased by 60% and 30% respectively. The Cmax and AUC0-a of 5-FU were also reduced by food by 43% and 21% respectively. Food delayed Tmax of both parent and 5-FU by 1.5 hours. Plasma protein binding of Capecitabine and its metabolites is less than 60% and is not concentration dependent.

Capecitabine was primarily bound to human albumin (approximately 35%). Capecitabine is extensively metabolized enzymatically to 5-FU. The enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase hydrogenates 5-FU, the product of Capecitabine metabolism, to the much less toxic 5-fluoro-5,6-dihydro-fluorouracil (FUH2). Dihydropyrimidinase cleaves the pyrimidine ring to yield 5-fluorourido-propionic acid (FUPA). Finally, b-ureid-propionase cleaves FUPA to a- fluoro-b alanine (FBAL) which is cleared in the urine. Capecitabine and its metabolites are predominantly excreted in urine; 95.5% of administered Capecitabine dose is recovered in urine.

## INDICATIONS

- Adjuvant Colon Cancer: Patients with Dukes' C colon cancer
- Metastatic Colorectal Cancer: First-line as monotherapy when treatment with Fluoropyrimidine therapy alone is preferred
- Metastatic Breast Cancer:
  - » In combination with Docetaxel after failure of prior anthracycline - containing therapy
  - » As monotherapy in patients resistant to both paclitaxel and an anthracycline-containing regimen

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Take Capecitabine with water within 30 minutes after a meal.
- Monotherapy: 1250 mg/m2 twice daily orally for 2 weeks followed by a one week rest period in 3-week cycles.
- Adjuvant treatment is recommended for a total of 6 months (8 cycles).
- In combination with Docetaxel, the recommended dose of Capecitabine is 1250 mg/m2 twice daily for 2 weeks followed by a 7-day rest period, combined with Docetaxel at 75 mg/m2 as a 1-hour IV infusion every 3 weeks.
- Capecitabine dosage may need to be individualized to optimize patient management.
- Reduce the dose of Capecitabine by 25% in patients with moderate renal impairment.

## CONTRAINDICATIONS

Capecitabine is contraindicated in patients with known hypersensitivity to Capecitabine or to any of its components. Capecitabine is contraindicated in patients who have a history of severe renal impairment & known hypersensitivity to fluorouracil.

## WARNING & PRECAUTION

- Coagulopathy: May result in bleeding, death. Monitor anticoagulant response (e.g., INR) and adjust anticoagulant dose accordingly.

- Diarrhea: May be severe. Interrupt Capecitabine treatment immediately until diarrhea resolves or decreases to grade 1. Recommend standard antidiarrheal treatments.
- Cardiotoxicity: Common in patients with a prior history of coronary artery disease.
- Dehydration and Renal Failure: Interrupt Capecitabine treatment until dehydration is corrected. Potential risk of acute renal failure secondary to dehydration. Monitor and correct dehydration.
- Increased Risk of Severe or Fatal Adverse Reactions in Patients with Low or Absent Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Activity: Withhold or permanently discontinue Capecitabine in patients with evidence of acute early-onset or unusually severe toxicity, which may indicate near complete or total absence of DPD activity. No Capecitabine dose has been proven safe in patients with absent DPD activity.
- Pregnancy: Can cause fetal harm. Advise women of the potential risk to the fetus.
- Mucocutaneous and Dermatologic Toxicity: Severe mucocutaneous reactions, Steven-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), have been reported. Capecitabine should be permanently discontinued in patients who experience a severe mucocutaneous reaction during treatment. Capecitabine may induce hand-and-foot syndrome. Interrupt Capecitabine treatment until the hand-and-foot syndrome event resolves or decreases in intensity.
- Hyperbilirubinemia: Interrupt Capecitabine treatment immediately until the hyperbilirubinemia resolves or decreases in intensity.
- Hematologic: Do not treat patients with neutrophil counts  $<1.5 \times 10^9/L$  or thrombocyte counts  $<100 \times 10^9/L$ . If grade 3-4 neutropenia or thrombocytopenia occurs, stop therapy until condition resolves.

## SIDE EFFECTS

- Diarrhea, nausea, vomiting, abdominal pain
- Hand-and-foot syndrome
- Fatigue/weakness
- Hyperbilirubinemia

## DRUG INTERACTIONS

If certain medications are combined, there is a possibility for negative drug interactions. When Capecitabine is taken with Calcium folinate or phenytoin, for example, it can alter the levels of medication in your blood and can increase your risk of side effects. When Warfarin and Capecitabine are taken together, there is an increased risk of bleeding.

## USE IN PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy Category D. There are no adequate and well controlled studies of Capecitabine in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving Capecitabine, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with Capecitabine.

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Capecitabine, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

## OVERDOSE

The manifestations of acute overdose would include nausea, vomiting, diarrhea, gastrointestinal irritation and bleeding, and bone marrow depression. Medical management of overdose should include customary supportive medical interventions aimed at correcting the presenting clinical manifestations. Although no clinical experience using dialysis as a treatment for Capecitabine overdose has been reported, dialysis may be of benefit in reducing circulating concentrations of 5'-DFUR, a low-molecular-weight metabolite of the parent compound.

## PHARMACEUTICAL INFORMATION

### Storage

Store below 30°C, in a cool and dry place. Keep away from light. Keep out of the reach of children.

### HOW SUPPLIED

**CAPIXET tablet:** Each HDPE container contains 14 tablets each of which contains Capecitabine 500 mg.

# ক্যাপিজেট

ক্যাপিসিটাবাইন ৫০০ মি.গ্রা. ট্যাবলেট

Everest

## উপাদান

**ক্যাপিজেট ট্যাবলেট** ৪ প্রটিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে ক্যাপিসিটাবাইন ইউএসপি ৫০০ মি.গ্রা.।

## ফার্মাকোলজি

ইন ভিট্রো পরীক্ষায় দেখা যায়, ক্যাপেসিটাবাইন অপেক্ষাকৃত নন সাইটোটক্সিক। ইন ভিভোতে দেখা যায়, ক্যাপেসিটাবিন এনজাইমের প্রভাবে ৫-ফ্লুওরোইউরাসিল এ পরিণত হয়। সাধারণ ও ক্যান্সার- উভয় প্রকার কোষই ৫-ফ্লুওরোইউরাসিল কে বিপাক প্রক্রিয়ায় ৫-ফ্লুওরো২'-ডি অক্সিইউরিডিন মনোফসফেট এবং ৫-ফ্লুওরোইউরিডিন ট্রাইফসফেট এ পরিণত করে। মেটাবোলাইট সমূহ দুটি ভিন্ন উপায়ে কোষের ক্ষতিসাধন করে। প্রথমে ৫-ফ্লুওরো২'-ডি অক্সিইউরিডিন মনোফসফেট এবং ফেলেট কোফ্যাকটর, এন ৫-১০ মিথিলনট্রোহাইডোফেলেট, থাইমিডাইলেট সিনথেজ এর সাথে সমযোজী বন্ধন গঠন করে। এর ফলে ২ডি অক্সিইউরিডাইলেট হতে থাইমিডিন এর উৎপাদন বাধাগ্রস্থ হয়। থাইমিডিলেট হল থাইমিডিন ট্রাইফসফেটের প্রয়োজনীয় অগ্রদূত, যা ডি এন এ এর সংশ্লেষণ এর জন্য প্রয়োজনীয়, যাতে এই যৌগের ঘাটতি কোষ বিভাজনে বাধা দিতে পারে। দ্বিতীয়ত, আরএনএ সংশ্লেষণের সময় নিউক্লিয়ার ট্রান্সক্রিপশনাল এনজাইম ভুলভাবে ইউরিডিন ট্রাইফসফেট এর জায়গায় এফইউটিপি যুক্ত করতে পারে। এই বিপাকীয় ত্রুটি আরএনএ প্রক্রিয়াকরণ এবং প্রোটিন সংশ্লেষণে বাধা দেয়।

## ফার্মাকোকাইনেটিক্স

ক্যাপিসিটাবাইন প্রায় ১.৫ ঘণ্টা পর রক্তে সর্বোচ্চ মাত্রায় পৌঁছে ৫-এফইউ ক্ষেত্রে এই ঘনমাত্রা মাত্রা সামান্য পরে ঘটে, (২ ঘণ্টায়)। খাদ্যবস্তু গ্রহণের ফলে ক্যাপিসিটাবাইনের শোষণের হার এবং পরিমাণ দুটোই কমে যায় এবং গড় সর্বোচ্চ ঘনমাত্রা এবং এইউসি-আলফা এর পরিমাণ যথাক্রমে ৬০% এবং ৩০% হারে হ্রাস পায়। ৫-এফইউ এর সর্বোচ্চ ঘনমাত্রা এবং এইউসি-আলফা খাদ্যবস্তু গ্রহণের ফলে যথাক্রমে ৪৩% এবং ২১% হ্রাস পায়।

খাদ্য ক্যাপেসিটাবিন এবং ৫-এফইউ উভয়েরই সর্বোচ্চ ঘনমাত্রায় পৌঁছানোর ১.৫ ঘণ্টা বিলম্বিত করে। ক্যাপিসিটাবাইন এবং এর বিপাক এর প্লাজমা প্রোটিন বাইন্ডিং এর পরিমাণ ৬০% এর কম এবং এটি ঘনত্ব নির্ভর নয়। ক্যাপিসিটাবাইন প্রাথমিক অবস্থায় মানুষের অ্যালবামিনের সাথে আবদ্ধ থাকে (প্রায় ৩৫%)। ক্যাপিসিটাবাইন এনজাইমের প্রভাবে ব্যাপকভাবে বিপাক প্রক্রিয়ার মাধ্যমে ৫-এফইউতে পরিণত হয়। ডাইহাইড্রোপাইরিমিডিন ডিহাইড্রোজেনেজ এনজাইম ক্যাপেসিটাবিন এর বিপাক ৫-এফইউ কে হাইড্রোজেনেট করে, কম বিষাক্ত ৫-ফ্লুরো-৫, ৬- ডাইহাইড্রো-ফ্লুরো ইউরাসিল এ পরিণত করে। ডাইহাইড্রোপাইরিমিডিনেস পাইরিমিডিন রিং ছেঁটে দেয় যাতে ৫-ফ্লুরো ইউরিডো প্রপায়োনিক অ্যাসিড পাওয়া যায়। অবশেষে বিটা ইউরেড প্রপায়োনেজ, ৫-ফ্লুরো ইউরিডো প্রপায়োনিক অ্যাসিড কে বিচ্ছিন্ন করে আলফা-ফ্লুওরো- বিটা-এলানিন এ পরিণত করে। যা প্রস্রাবের মাধ্যমে নির্গত হয়। ক্যাপিসিটাবাইন এবং এর বিপাকসমূহ প্রধানত প্রস্রাবে নির্গত হয়; ক্যাপিসিটাবাইনের ৯৫.৫% ডোজ প্রস্রাবে পুনরুদ্ধার করা যায়।

## নির্দেশনা

**এডজুভেন্ট কোলন ক্যান্সার:** ডিউকস সি কোলন ক্যান্সার আছে এমন রোগীদের জন্য ক্যাপেসিটাবিন নির্দেশিত।

**মেটাস্ট্যাটিক কোলরেকটাল ক্যান্সার:** যে সকল রোগী ফ্লুওরোপাইরিমিডিন থেরাপির জন্য মনোনীত তাদের জন্য ফাস্ট লাইন থেরাপি হিসেবে ক্যাপেসিটাবিন মনোথেরাপি নির্দেশিত।

**মেটাস্ট্যাটিক ব্রেস্ট ক্যান্সার:** এন্থ্রাসাইক্লিন যুক্ত থেরাপি ফেইলিওর এর পর ডসিট্যাক্সেলের সাথে কখনেশন থেরাপি হিসেবে ক্যাপেসিটাবিন নির্দেশিত।

যে সকল রোগী প্যাকলিট্যাক্সেল এবং এন্থ্রাসাইক্লিন সমন্বিত থেরাপি রেসিস্ট্যান্ট তাদের ক্ষেত্রে ক্যাপেসিটাবিন মনোথেরাপি নির্দেশিত।

## মাত্রা ও সেবনবিধি

ক্যাপেসিটাবিন খাবার ৩০ মিনিট পর পানির সাথে গ্রহণ করতে হয়।

**মনোথেরাপি:** ১২৫০ মি.গ্রা./মি২ পরিমাণে দিনে দুই বার গ্রহণ করতে হয়। তিন সপ্তাহের একটি সাইকেলে দুই সপ্তাহ গ্রহণের পর পরবর্তী সপ্তাহে বিরতি রাখতে হয়। ডসিট্যাক্সেলের সাথে কখনেশন থেরাপি হিসেবে গ্রহণের সময়, ক্যাপেসিটাবিন এর অনুমোদিত ডোজ ১২৫০ মিগ্রা/মি২ দিনে দুইবার, দুই সপ্তাহ গ্রহণের পর পরবর্তী সপ্তাহে বিরতি। প্রতি তিন সপ্তাহে একবার ডোসিট্যাক্সেল, ৭৫ মি.গ্রা./মি২ ডোজে এক ঘন্টার আইভি ইনফিউশন হিসেবে প্রয়োগ করা হয়।

মডারেট রেনাল ইম্পায়ারমেন্ট যুক্ত রোগীদের জন্য ক্যাপেসিটাবিন এর ডোজ ২৫% কমাতে হয়।

## প্রতিনির্দেশনা

- সিভিয়ার রেনাল ইম্পায়ারমেন্ট
- উচ্চ সংবেদনশীলতা।

## সতর্কতা ও সাবধানতা

**কোয়াণ্ডলোপ্যাথি:** ক্যাপেসিটাবিন গ্রহণের ফলে রক্তপাত এবং মৃত্যু হতে পারে। নিয়মিত এন্টিকোয়াণ্ডলেন্ট রেসপন্স পরীক্ষা করতে হবে এবং এন্টিকোয়াণ্ডলেন্ট এর ডোজ এডজাস্ট করতে হবে।

**ডায়রিয়া:** মারাত্মক ডায়রিয়া দেখা দিতে পারে। ডায়রিয়া সম্পূর্ণ থেমে যাওয়া অথবা ডায়রিয়ার মাত্রা গ্রেড ১ এ নেমে আশা পর্যন্ত ক্যাপেসিটাবিন প্রয়োগ বন্ধ রাখতে হবে।

**কার্ডিওটক্সিসিটি:** পূর্বে করোনারী ডিজিজে আক্রান্ত রোগীদের ক্যাপেসিটাবিন গ্রহণের ফলে কার্ডিওটক্সিসিটির সম্ভাবনা দেখা যায়।

**ডিহাইড্রেশন এবং রেনাল ফেইলিওর:** এ ধরনের সমস্যা দেখা দিলে ক্যাপেসিটাবিনের প্রয়োগ বন্ধ রাখতে হবে। ডিহাইড্রেশন পরবর্তী রেনাল ফেইলিওর দেখা দিতে পারে।

**প্রেগনেসি:** ফেটাসের ক্ষতি হতে পারে।

**মিউকোকিউটেনিয়াস এবং ডার্মাটোলজিক টক্সিসিটি:** মারাত্মক মিউকোকিউটে-নিয়াস রিয়্যাকশন, স্টিভেন জনসন সিনড্রোম এবং টক্সিক এপিডার্মাল নেক্রোলাইসিস এর রিপোর্ট পাওয়া যায়। মারাত্মক মিউকোকিউটেনিয়াস রিয়্যাকশন দেখা দিলে স্থায়ীভাবে ক্যাপেসিটাবিনের প্রয়োগ বন্ধ করতে হবে। ক্যাপেসিটাবিন গ্রহণকারীদের মধ্যে হ্যাভ এন্ড ফুট সিনড্রোম দেখা যায়। এ ধরনের সমস্যা দেখা দিলে ক্যাপেসিটাবিন প্রয়োগ বন্ধ রাখতে হবে।

## হেমাটোলজিক:

যে সকল রোগীর নিউট্রোফিলের পরিমাণ <১.৫\*১০৯ /লিটার অথবা থ্রম্বোসাইট এর পরিমাণ <১০০\*১০৯/লিটার সে সকল রোগীদের ক্যাপেসিটাবিন প্রয়োগ থেকে বিরত থাকতে হবে। যদি ৩-৪ গ্রেডের নিউট্রোপিনিয়া বা থ্রম্বোসাইটোপিনিয়া দেখা দেয়, তবে অবস্থার উন্নতি হওয়া পর্যন্ত ক্যাপেসিটাবিন এর প্রয়োগ বন্ধ রাখতে হবে।

## পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া

ডায়রিয়া, বমি ভাব, পেটে ব্যথা হ্যাভ এন্ড ফুট সিনড্রোম ক্লান্তি/দুর্বলতা হাইপারবিলিরুবিনেমিয়া।

## অন্যান্য গুণুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

যখন নির্দিষ্ট কিছু গুণুধ একত্রে প্রয়োগ করা হয়, অবাঞ্ছিত ড্রাগ ড্রাগ প্রতিক্রিয়ার সম্ভাবনা দেখা দেয়। ক্যাপেসিটাবিন এর সাথে ক্যালসিয়াম ফলিনেট বা ফিনাইটয়ন গ্রহণের ফলে, রক্তে এর স্বাভাবিক ঘনমাত্রা পরিবর্তিত হয় এবং পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া হবার ঝুঁকি বৃদ্ধি পায়। যখন ক্যাপেসিটাবিন এবং ওয়ারফারিন একত্রে গ্রহণ করা হয়, রক্তপাতের সম্ভাবনা বৃদ্ধি পায়।

## বিশেষ জনগোষ্ঠীর উপর প্রভাব

প্রেনেসি ক্যাটাগরি ডি। গর্ভবতী মহিলাদের উপর ক্যাপেসিটাবিনের প্রভাব সম্পর্কে পর্যাপ্ত ডাটা পাওয়া যায় না। রোগীদের মধ্যে কেউ গর্ভবতী হলে বা গর্ভবতী হবার সম্ভাবনা থাকলে তাকে ক্যাপেসিটাবিনের ক্ষতিকর প্রভাব সম্পর্কে অবহিত করতে হবে।

ক্যাপেসিটাবিন মাতৃদুগ্ধের সাথে নির্গত হয় কিনা এমন কোন তথ্য পাওয়া যায় না। এ ধরনের রোগীদের ক্যাপেসিটাবিন গ্রহণের সময় মাতৃদুগ্ধ প্রদান থেকে বিরত থাকতে বলা হয়।

## ওভারডোজ

তীব্র ওভারডোজের ফলে মধ্যে বমি বমি ভাব, বমি, ডায়রিয়া, গ্যাস্ট্রোই-নটেস্টাইনাল যন্ত্রণা এবং রক্তপাত এবং বোন মেরো ডিপ্রেশন দেখা দেয়। ওভারডোজের ব্যবস্থাপনা হিসেবে বর্তমান সমস্যাগুলো নিরসনের জন্য গতানুগতিক সহায়ক চিকিৎসা সমূহের প্রয়োজন হয়। যদিও ক্যাপেসিটাবিন ওভারডোজ এর ফলে ডায়ালাইসিস ব্যবহারের কোন ঘটনা পরিলক্ষিত হয়নি, ডায়ালাইসিস এর ফলে রক্তে ৫'-ডি অক্সি-৫-ফ্লুরোইউরিডিন, যা ক্যাপেসিটাবিন এর একটি মেটাবোলাইট, এর ঘনমাত্রা হ্রাস করা সম্ভব।

## সংরক্ষণ

আলো থেকে দূরে শুষ্ক স্থানে ও ৩০° সে এর নিচে রাখুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

## সরবরাহ

**ক্যাপিজেট ট্যাবলেট** ৪ প্রতিটি এইচডিপিই বোতলে আছে ১৪ টি ট্যাবলেট যার প্রতিটিতে রয়েছে ক্যাপিসিটাবাইন ইউএসপি ৫০০ মি.গ্রা.।

প্রস্তুতকারক:

**এভারেষ্ট ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড**

বিসিক শিল্প এলাকা, কাঁচপুর, নারায়ণগঞ্জ, বাংলাদেশ