

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Capecitabine Accord 150 mg plėvele dengtos tabletės
Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės
Capecitabine Accord 500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Capecitabine Accord 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.

Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg kapecitabino.

Capecitabine Accord 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.

Pagalbinė medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis yra žinomas:
Capecitabine Accord 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7 mg bevandenės laktozės.

Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg bevandenės laktozės.

Capecitabine Accord 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Capecitabine Accord 150 mg plėvele dengtos tabletės
Šios tabletės yra šviesiai rausvai oranžinės spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, 11,4 mm ilgio ir 5,3 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „150“, kita – lygi.

Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės
Šios tabletės yra baltos ar balkšvos spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, 14,6 mm ilgio ir 6,7 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „300“, kita – lygi.

Capecitabine Accord 500 mg plėvele dengtos tabletės
Šios tabletės yra šviesiai rausvai oranžinės spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, 15,9 mm ilgio ir 8,4 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „500“, kita – lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Capecitabine Accord skirtas:

- adjuvantiniam pacientų po gaubtinės žarnos III stadijos (Duke C stadijos) vėžio operacijos (žr. 5.1 skyrių) gydymui.
- metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiui gydyti (žr. 5.1 skyrių).

- derinant su platinos turinčiais preparatais, pirmaeiliam išplitusio skrandžio vėžio gydymui (žr. 5.1 skyrių).
- derinant su docetakseliu (žr. 5.1 skyrių), pacientams, sergantiems vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, gydyti po nesėkmingos citotoksinės chemoterapijos. Ankstesniam gydymui turėjo būti vartota antraciklino.
- vietiškai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio monoterapijai, kai chemoterapija taksanais ir antraciklinu buvo nesėkminga arba kai tolesnis gydymas antraciklinais pacientams neskirtinas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Capecitabine Accord gali skirti tik kvalifikuotas, gydymo priešnavikiniais vaistiniais preparatais patirties turintis gydytojas. Visų pacientų būklę pirmojo gydymo ciklo metu rekomenduojama atidžiai stebėti.

Gydymą reikia nutraukti, jeigu liga progresuoja arba atsiranda netoleruojamas toksinis poveikis. Standartinės ir sumažintos dozės apskaičiavimai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, kai pradinė Capecitabine Accord dozė yra 1250 mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 1000 mg/m² kūno paviršiaus ploto, pateikti atitinkamai 1 ir 2 lentelėje.

Dozavimas

Rekomenduojamas dozavimas (žr. 5.1 skyrių)

Monoterapija

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų bei krūties vėžys.

Gydant kapecitabino monoterapija, rekomenduojama pradinė jo dozė adjuvantiniam gaubtinės žarnos vėžio gydymui, metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiui arba lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti – po 1250 mg/m² du kartus per parą (rytą ir vakare; t.y. bendra paros dozė –2500 mg/m²) 14 dienų, paskui darant 7 dienų pertrauką. Adjuvantinį gydymą Capecitabine Accord pacientams, kurie serga III stadijos gaubtinės žarnos vėžiu, rekomenduojama skirti iš viso 6 mėnesius.

Kombinuotas gydymas

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų bei skrandžio vėžys

Kombinuoto gydymo metu kapecitabinu skiriant vartoti du kartus per parą 14 dienų, po to darant 7 dienų pertrauką, rekomenduojamą pradinę dozę reikia mažinti iki 800–1000 mg/m², skiriant vartoti du kartus per parą be pertraukų – iki 625 mg/m² (žr. 5.1 skyrių). Skiriant kartu su irinotekanu, rekomenduojama pradinė dozė yra 800 mg/m² du kartus per parą 14 dienų, po kurių daroma 7 dienų pertrauka, derinant su 200 mg/m² irinotekano pirmąją dieną. Bevacizumabo įtraukimas į kombinuotą gydymą pradinei kapecitabino dozei poveikio neturi. Remiantis cisplatinos charakteristikų santrauka, pacientams, kurie gydomi kapecitabino ir cisplatinos deriniu, siekiant palaikyti adekvačią hidraciją ir slopinti vėmimą, prieš cisplatinos vartojimą turi būti pradama premedikacija. Remiantis oksaliplatinos charakteristikų santrauka, pacientams, kurie gydomi kapecitabino ir oksaliplatinos deriniu, rekomenduojama skirti premedikaciją antiemetikais. III stadijos gaubtinės žarnos vėžiu sergantiems pacientams rekomenduojama skirti 6 mėnesių trukmės adjuvantinį gydymą.

Krūties vėžys

Kai kartu vartojama docetakselio (kurio 75 mg/m² per 1 valandą sulašinama į veną kas 3 savaites), rekomenduojama pradinė kapecitabino dozė metastazavusiam krūties vėžiui gydyti – po 1250 mg/m² du kartus per parą 14 dienų; paskui daroma 7 dienų pertrauka. Remiantis docetakselio charakteristikų santrauka, pacientams, kurie gydomi kapecitabino ir docetakselio deriniu, prieš docetakselio vartojimą reikia skirti premedikaciją geriamuoju kortikosteroidu, pvz., deksametazonu.

Capecitabine Accord dozės apskaičiavimai

1 lentelė Standartinės ir sumažintos dozės apskaičiavimai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, kai pradinė kapecitabino dozė yra 1250 mg/m²

	Dozė po 1250 mg/m ² (du kartus per parą)					
	Visa dozė 1250 mg/m ²	150 mg tablečių, 300 mg tablečių ir (arba) 500 mg tablečių skaičius per vieną kartą (ši dozė turi būti vartojama rytą ir vakare)			Sumažinta dozė (75%) 950 mg/m ²	Sumažinta dozė (50%) 625 mg/m ²
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Skiriama dozė (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	skiriama dozė (mg)	skiriama dozė (mg)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	-	1	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	-	1	5	2150	1450

2 lentelė. Standartinės ir sumažintos dozės apskaičiavimai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, kai pradinė kapecitabino dozė yra 1000 mg/m²

	Dozė po 1000 mg/m ² (du kartus per parą)					
	Visa dozė 1000 mg/m ²	150 mg tablečių ir (arba) 500 mg tablečių skaičius per vieną kartą (ši dozė reikia vartoti rytą ir vakare)			Sumažinta dozė (75%) 750 mg/m ²	Sumažinta dozė (50%) 500 mg/m ²
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Skiriama dozė (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Skiriama dozė (mg)	Skiriama dozė (mg)
≤1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Dozavimo pakeitimai gydymo metu

Bendrosios nuorodos

Kapecitabino sukeltą toksinį poveikį gali pavykti įveikti gydant simptomiškai ir (arba) keičiant dozę (darant gydymo pertrauką arba mažinant dozę). Kartą sumažinus dozę, vėliau jos nereikia didinti. Jei atsiranda toks toksinis poveikis, kuris, gydančiojo gydytojo nuomone, kažin ar gali tapti sunkiu ar pavojingu gyvybei, pvz., alopecija, skonio pojūčio pokytis, nagų pokyčiai, gydymą galima tęsti ta pačia doze, jos nemažinant ir gydymo nepertraukiant. Kapecitabiną vartojantys pacientai turi būti informuoti, kad atsiradus vidutinio sunkumo arba sunkiam toksiniam poveikiui, reikia nedelsiant daryti gydymo pertrauką. Kapecitabino dozių, kurios praleistos dėl toksinio poveikio, nebevartojama. Rekomenduojami dozės pakeitimai dėl atsiradusio toksinio poveikio pateikiami žemiau.

Capecitabine Accord 150 mg ir 500 mg plėvele dengtos tabletės

3 lentelė. Kapecitabino dozės mažinimo grafikas (kai gydoma 3 savaičių ciklais arba vartojama be pertraukų)

Toksiškumo laipsniai*	Dozės pakeitimai gydymo ciklo metu	Patikslinta dozė kitam ciklui (dozė % nuo pradinės dozės)
• 1 laipsnis	Palikti tą pačią dozę	Palikti tą pačią dozę
• 2 laipsnis		
-1-as pasireiškimas	Nebeskiirti, kol vėl pagerės iki 0-1 laipsnio	100 %
-2-as pasireiškimas		75 %
-3-as pasireiškimas		50 %
-4-as pasireiškimas	Išvis liautis skirti	Netaikoma
• 3 laipsnis		
-1-as pasireiškimas	Nebeskiirti, kol vėl pagerės iki 0-1 laipsnio	75 %
-2-as pasireiškimas		50 %
-3-as pasireiškimas	Išvis liautis skirti	Netaikoma
• 4 laipsnis		
-1-as pasireiškimas	Išvis nebeskiirti <i>arba</i> , jei gydytojas mano, kad pacientui naudingiau tęsti gydymą, nebeskiirti, kol vėl pagerės iki 0-1 laipsnio	50 %
-2-as pasireiškimas	Išvis liautis skirti	Netaikoma

Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės

4 lentelė. Kapecitabino dozės mažinimo grafikas (kai gydoma 3 savaičių ciklais arba vartojama be pertraukų)

1250 mg/m ² dozė (du kartus per parą)						
	Pilna dozė	150 mg tablečių, 300 mg tablečių ir (arba) 500 mg tablečių skaičius vienam kartui (vieną kartą ryte ir vieną kartą vakare)			Sumažinta dozė (75%)	Sumažinta dozė (50%)
	1250 mg/m ²				950 mg/m ²	625 mg/m ²
Kūno	Dozė vienam	150	300	50	Dozė vienam kartui	Dozė vienam

paviršiaus plotas (m ²)	kartui (mg)	mg	mg	0 mg	(mg)	kartui (mg)
≤1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 – 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 – 1,52	1800	-	1	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥2,19	2800	-	1	5	2150	1450

*Pagal Kanados nacionalinio vėžio instituto klinikinio tyrimo grupės (KNVI KTG) bendruosius toksiškumo kriterijus (1 variantą) arba JAV nacionalinio vėžio instituto vėžio gydymo vertinimo programos nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijus (NRBTK), 4,0 variantą. Apie plaštakų ir pėdų sindromą bei hiperbilirubinemiją žr. 4.4 skyrių.

Hematologija. Pacientų, kurių pradinis neutrofilų skaičius yra $<1,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius yra $<100 \times 10^9/l$, gydyti kapecitabinu negalima. Jeigu gydymo ciklo metu nenumatytas laboratorinis tyrimas rodo, kad neutrofilų skaičius tapo mažesnis nei $1 \times 10^9/l$ arba trombocitų skaičius mažesnis nei $75 \times 10^9/l$, gydymą kapecitabinu reikia laikinai nutraukti.

Dozės pakeitimai dėl atsiradusio toksinio poveikio, kai kapecitabino vartojama 3 savaičių ciklais kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kai kapecitabino vartojama 3 savaičių ciklais kartu su kitais vaistiniais preparatais, atsiradus toksiniam poveikiui kapecitabino dozė turi būti keičiama, atsižvelgiant į 3 lentelėje nurodytą kapecitabino vartojimą, o kito (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) – atsižvelgiant į atitinkamų preparatų charakteristikų santraukas.

Jeigu prieš pradėdant gydymo ciklą yra indikacijų atidėti arba kapecitabino, arba kito (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) vartojimą, tai visų vaistinių preparatų vartojimą reikia atidėti tol, kol bus patenkintos būtinos sąlygos visų vaistinių preparatų vartojimo atnaujinimui.

Kai gydymo ciklo metu atsiranda toks toksinis poveikis, kuris, gydančio gydytojo nuomone, nėra susijęs su kapecitabinu, kapecitabino galima vartoti toliau, o kito vaistinio preparato dozė reikia tikslinti pagal atitinkamą jo skyrimo informaciją.

Jeigu kito(-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) reikia išvis nebeskirti, kapecitabinu vėl galima gydyti, kai jo vartojimo sąlygos atitiks reikalavimus.

Šis patarimas taikomas skiriant vaistų pagal visas indikacijas ir visų specialiųjų grupių pacientams.

Dozės pakeitimai dėl atsiradusio toksinio poveikio, kai kapecitabino vartojama be pertraukų ir derinama su kitais vaistiniais preparatais

Kai kapecitabino vartojama be pertraukų ir derinama su kitais vaistiniais preparatais, atsiradus toksiniam poveikiui kapecitabino dozė turi būti keičiama, atsižvelgiant į 3 lentelėje pateiktas nuorodas, o kito (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) – atsižvelgiant į jų charakteristikų santraukas.

Dozavimo pakeitimai specialioms pacientų grupėms

Pablogėjusi kepenų funkcija

Norint paruošti dozės pakeitimo rekomendacijas tiems pacientams, kurių kepenų funkcija pablogėjusi, vaisto saugumo ir veiksmingumo tyrimų duomenų nepakanka. Neturima informacijos apie kepenų funkcijos sutrikimą, atsiradusį dėl cirozės ar hepatito.

Pablogėjusi inkstų funkcija

Kai pacientų inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (pradinis kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min. [*Cocroft* ir *Gault*]), kapecitabino kontraindikuojama. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi apysunkiai (pradinis kreatinino klirensas – 30-50 ml/min.), palyginti su visais pacientais, 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasitaiko dažniau. Kai pacientų pradinė inkstų funkcija sutrikusi apysunkiai, patartina dozę sumažinti iki 75 % pradinės 1250 mg dozės. Kai pacientų pradinė inkstų funkcija sutrikusi, pradinės 1000 mg/m² dozės mažinti nereikia. Pacientams, kurių pradinė inkstų funkcija sutrikusi tik šiek tiek (pradinis kreatinino klirensas 51-80 ml/min.), pradinės dozės keisti nerekomenduojama. Jei gydymo metu pacientui atsiranda 2, 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių, rekomenduojama pacientą nuolat atidžiai stebėti ir skubiai nutraukti šį gydymą, o tolesnę dozę keisti taip, kaip nurodyta aukščiau esančioje 3 lentelėje. Jeigu apskaičiuotas kreatinino klirensas gydymo metu tampa mažesnis nei 30 ml/min., Capecitabine Accord vartojimą reikia nutraukti. Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, šios dozių pakeitimo rekomendacijos taikomos ir monoterapijos, ir gydymo vaistų deriniu atveju (taip pat žr. skyrių “Pagyvenę pacientai” žemiau).

Pagyvenę pacientai

Kapecitabino monoterapijos metu pradinės dozės keisti nereikia. Tačiau kai pacientams ≥ 60 metų, jiems, palyginti su jaunesniais, 3 ir 4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų pasitaikė dažniau.

Kai kapecitabino buvo vartojama kartu su kitais vaistiniais preparatais, pagyvenusiems (≥ 65 metų) pacientams, palyginti su jaunesniais, atsirado daugiau 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų, įskaitant tas, dėl kurių reikėjo gydymą nutraukti. ≥ 60 metų pacientus patartina atidžiai ir nuolat stebėti.

- Derinant su docetakseliu: 60 metų ir vyresniems pacientams, 3 ir 4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų, tarp jų ir sunkių, reakcijų pasitaikė dažniau (žr. 5.1 skyrių). 60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinę kapecitabino dozę sumažinti iki 75 % (po 950 mg/m² du kartus per parą). Jei ≥ 60 metų pacientams, kurie gydomi sumažinta pradine kapecitabino doze kartu su docetakseliu, jokie toksinio poveikio nenustatoma, šią kapecitabino dozę galima atsargiai didinti iki 1250 mg/m² du kartus per parą.

Vaikų populiacija

Kapecitabino vartojimas vaikams gaubtinės žarnos, gaubtinės ir tiesiosios žarnos, skrandžio ir krūties vėžio gydymui nėra aktualus.

Vartojimo būdas

Capecitabine Accord plėvele dengtos tabletės reikia nuryti neperlaužtas užgeriant vandeniu, per 30 min. nuo valgio.

Capecitabine Accord tablečių nereikia smulkinti arba laužyti.

4.3 Kontraindikacijos

- Buvusios sunkios ir netikėtos reakcijos į gydymą fluoropirimidinu.
- Padidėjęs jautrumas kapecitabinui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei preparato medžiagai arba fluorouracilui.
- Nustatyta dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumo ir žindymo laikotarpis.
- Pacientai, turintys sunkią leukopeniją, neutropeniją arba trombocitopeniją.
- Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi sunkiai.
- Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.).
- Neseniai taikytas arba šiuo metu vykstantis gydymas brivudinu (apie sąveikas žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Jeigu yra kontraindikacijų bet kuriam vaistiniam preparatui, kuris vartojamas kombinuoto gydymo metu, to vaistinio preparato vartoti negalima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dozę apribojantis toksinis poveikis

Dozę apsprendžiantis toksinis poveikis yra viduriavimas, pilvo skausmas, pykinimas, stomatitas, taip pat plaštakų ir pėdų sindromas (plaštakų ir pėdų odos reakcija, delnų ir padų eritrodizestezija). Dauguma nepageidaujamų reakcijų yra grįžtamos ir dėl jų visiškai nustoti gydyti vaistu nereikia, tačiau kartais tenka laikinai vaisto neskirti arba sumažinti jo dozes.

Viduriavimas

Pacientus, kurie sunkiai viduriuoja, reikia nuolat atidžiai stebėti ir, jei išryškėja dehidracija, jiems skirti skysčių ir elektrolitų pakaitalų. Galima taikyti standartinį viduriavimą slopinantį gydymą (pvz., skirti loperamido). Pagal KNVI BTK 2-ojo laipsnio viduriavimas apibūdinamas, kai tuštinamasi 4-6 kartus per dieną arba tuštinamasi naktį, 3-iojo laipsnio – kai tuštinamasi 7-9 kartus per dieną ar nelaikoma išmatų ir sutrinka absorbcija. 4-ojo laipsnio viduriavimas – tai padažnėjęs ≥ 10 kartų per dieną tuštinimasis, arba tuštinimasis su gausia kraujo priemaiša, arba kai prireikia parenterinės pagalbos. Kai būtina, dozę reikia mažinti (žr. 4.2 skyrių).

Dehidracija

Dehidracijos reikia išvengti arba ją koreguoti vos prasidėjusią. Pacientai, kuriems yra anoreksija, astenija, pykinimas, vėmimas ar viduriavimas, gali greitai netekti daug vandens. Dehidracija gali sukelti ūminį inkstų nepakankamumą, ypač tiems pacientams, kuriems jau yra sutrikusi inkstų funkcija, arba kai kapecitabinas yra skiriamas kartu su nefrotoksiškai veikiančiais vaistais. Dehidracijos pasekoje išsivystęs ūminis inkstų nepakankamumas potencialiai gali būti mirtinas. Jeigu atsiranda 2-ojo laipsnio (arba didesnė) dehidracija, gydymą kapecitabinu reikia nedelsiant nutraukti ir koreguoti dehidraciją. Vėl pradėti gydyti galima tik tada, kai bus koreguota dehidracija ir pašalintos arba kontroliuojamos bet kokios ją skatinančios priežastys. Dozę reikia keisti taip, kaip būtina pagal staiga išryškėjusį nepageidaujamą reiškinį (žr. 4.2 skyrių).

Plaštakų ir pėdų sindromas

Plaštakų ir pėdų sindromas (taip pat žinomas kaip plaštakų ir pėdų odos reakcija arba delnų ir padų eritrodizestezija, arba chemoterapijos sukeliama galūnių eritema). 1-ojo laipsnio plaštakų ir pėdų sindromas apibūdinamas kaip plaštakų ir (arba) pėdų tirpimas, dizestezija/parestezija, dilgčiojimas, neskausmingas patinimas ar eritema ir (arba) nemalonus pojūtis, kuris normalios paciento veiklos netrikdo.

2-ojo laipsnio plaštakų ir pėdų sindromas – tai plaštakų ir (arba) pėdų skausminga eritema ir patinimas, ir (arba) nemalonus pojūtis, trikdomas kasdienę paciento veiklą.

3-iojo laipsnio plaštakų ir pėdų sindromas – tai plaštakų ir (arba) pėdų šlapiuojantis pleiskanojimas, opėjimas, staigus ir stiprus skausmas ir (arba) sunkus nemalonus pojūtis, dėl kurio pacientas negali dirbti ar sutrinka jo kasdienė veikla. Dėl nuolatinio ar sunkaus plaštakų ir pėdų sindromo (2-ojo ir didesnio laipsnio) pacientas ilgainiui gali netekti pirštų atspaudų, o tai gali turėti įtakos jo tapatybės nustatymui. Jeigu atsiranda 2-ojo ar 3-iojo laipsnio plaštakų ir pėdų sindromas, kapecitabino reikia nebeskirti, kol reiškiniai išnyks arba jų intensyvumas sumažės iki 1-ojo laipsnio. Atsiradus 3-iojo laipsnio plaštakų ir pėdų sindromui, vėlesnes kapecitabino dozes reikia sumažinti. Kai kapecitabinas vartojama kartu su cisplatina, plaštakų ir pėdų sindromo simptominiams arba antriniams profilaktiniams gydymui nepatartina vartoti vitamino B₆ (piridoksino), nes paskelbta pranešimų, kad jis gali mažinti cisplatinos efektyvumą. Yra įrodymų, kad pacientams, gydomiems kapecitabinu, dekspantenolis plaštakų ir pėdų sindromo profilaktikai veikia efektyviai.

Toksinis poveikis širdžiai

Toksinis poveikis širdžiai, kuris susijęs su fluoropirimidino vartojimu, – tai miokardo infarktas, krūtinės angina, sutrikęs širdies ritmas, kardiogeninis šokas, staigi mirtis ir elektrokardiogramos pokyčiai (įskaitant labai retus QT intervalo pailgėjimo atvejus). Šios nepageidaujamos reakcijos gali būti dažnesnės pacientams, kurie anksčiau sirgo vainikinių širdies arterijų liga. Turimais duomenimis kapecitabino vartojusiems pacientams pasitaikė širdies ritmo sutrikimų (tame tarpe skilvelių virpėjimas, *torsades de pointes* ir bradikardija), krūtinės angina, miokardo infarktas, širdies funkcijos nepakankamumas ir kardiomiopatija. Pacientus, kurie yra sirgę sunkia širdies liga, aritmija ir krūtinės angina būtina gydyti atsargiai. (žr. 4.8 skyrių)

Hipokalcemija arba hiperkalcemija

Gydant kapecitabinu pasitaikė hipokalcemija arba hiperkalcemija. Pacientams, kuriems jau yra hipokalcemija ar hiperkalcemija, vaisto privalu skirti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Centrinės ar periferinės nervų sistemos liga

Pacientus, sergančius centrinės ar periferinės nervų sistemos liga, pvz., turinčius metastazių smegenyse arba neuropatiją, privalu gydyti atsargiai (žr. 4.8 skyrių).

Cukrinis diabetas arba sutrikusi elektrolitų pusiausvyra

Pacientus, sergančius cukriniu diabetu ar turinčius sutrikusią elektrolitų pusiausvyrą, būtina gydyti atsargiai, nes gydymo kapecitabinu metu šios ligos gali pablogėti.

Kumarino darinių poveikis kraujo krešėjimui

Tiriant vaisto ir vienkartinės varfarino dozės sąveiką, nustatyta, kad ryškiai (+57 %) padidėjo S-varfarino AUC. Šie duomenys leidžia manyti, kad atsiranda sąveika, kurios metu kapecitabinas tikriausiai inaktyvina citochromo P450 izofermento 2C9 sistemą. Pacientų, kurie tuo pat metu vartoja kapecitabiną ir geriamojo kumarino darinio antikoagulianto, antikoaguliacinę reakciją (TNS [tarptautinį normalizuotą santykį] arba protrombino laiką) reikia atidžiai, nuolat stebėti ir atitinkamai keisti antikoagulianto dozę (žr. 4.5 skyrių).

Brivudinas

Brivudiną skirti kartu su kapecitabinu draudžiama. Po šių vaistinių preparatų sąveikos yra pastebėta mirties atvejų. Tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo kapecitabinu pradžios turi būti daroma bent jau 4 savaičių pertrauka. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios kapecitabino dozės (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Kapecitabinu gydomam pacientui netyčia paskyrus brivudino, reikia imtis veiksmingų priemonių kapecitabino toksiniam poveikiui sumažinti. Rekomenduojama nedelsiant vykti į ligoninę. Reikia imtis visų priemonių, norint išvengti sisteminių infekcijų ir dehidratacijos.

Pablogėjusi kepenų funkcija

Kadangi nėra duomenų apie kapecitabino saugumą ir efektyvumą pacientams, kurių kepenų funkcija susilpnėjusi, reikia atidžiai ir nuolat stebėti pacientus, turinčius šiek tiek ar vidutiniškai sutrikusią kepenų funkciją, nepaisant ar yra metastazių kepenyse, ar jų nėra. Jei dėl gydymo bilirubino padaugėja $> 3,0 \times \text{VNR}$ (viršutinė normos riba), o kepenų aminotransferazių (ALT, AST) $> 2,5 \times \text{VNR}$, kapecitabino reikia laikinai nebeskirti. Kapecitabino monoterapiją vėl galima tęsti, kai bilirubino sumažėja iki $\leq 3,0 \times \text{VNR}$ arba kepenų aminotransferazių – iki $\leq 2,5 \times \text{VNR}$.

Pablogėjusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija palyginti su visa populiacija apystipriai pablogėjusi (kreatinino klirensas 30-50 ml/min.), 3-iojo ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasitaiko dažniau (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka:

DPD aktyvumas riboja 5-fluorouracilo katabolizmo greitį (žr. 5.2 skyrių). Todėl pacientams, kuriems yra DPD stoka, yra padidėjusi su fluoropirimidiniais susijusio toksinio poveikio rizika, įskaitant, pvz., stomatitą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, neutropeniją ir neurotoksinį poveikį.

Su DPD stoka susijęs toksinis poveikis paprastai pasireiškia pirmąjį gydymo ciklą arba padidinus dozę.

Visiška DPD stoka

Visiška DPD stoka pasitaiko retai (0,01-0,5 % europidų). Pacientams, kuriems yra visiška DPD stoka, yra didelė gyvybei pavojingo arba mirtino toksinio poveikio rizika, jų negalima gydyti Capecitabine Accord (žr. 4.3 skyrių).

Dalinė DPD stoka

Dalinė DPD stoka pasireiškia maždaug 3-9 % europidų populiacijos. Pacientams, kuriems yra dalinė DPD stoka, yra padidėjusi sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio poveikio rizika. Šiam toksiniam poveikiui riboti reikia apsvaistyti galimybę mažinti pradinę dozę. Į DPD stokos rodiklį reikia atsižvelgti kartu taikant kitas įprastas dozės mažinimo priemones. Pradinis dozės mažinimas gali turėti įtakos gydymo veiksmingumui. Jei nėra sunkaus toksinio poveikio, tolesnes dozes galima didinti atidžiai stebint.

DPD stokos tyrimai

Prieš pradėdant gydymą Capecitabine Accord, rekomenduojama atlikti fenotipo ir (arba) genotipo tyrimus, nepaisant abejonių dėl optimalios tyrimų iki gydymo metodikos. Reikia atsižvelgti į taikomas kliniškes rekomendacijas.

DPD stokos genotipinis apibūdinimas

Prieš gydymą atliekant retų DPYD geno mutacijų tyrimus, galima identifikuoti pacientus, kuriems yra DPD stoka.

Keturi DPYD variantai c. 1905 + 1G > A [dar vadinamas DPYD*2A], c. 1679T > G [DPYD*13], c. 2846A > T ir c. 1236G > A/HapB3 gali sukelti visišką fermento DPD neaktyvumą arba aktyvumo sumažėjimą. Kiti reti variantai taip pat gali būti susiję su padidėjusia sunkaus arba gyvybei pavojingo toksinio poveikio rizika.

Žinoma, kad tam tikros homozigotinės ir sudėtinės heterozigotinės mutacijos DPYD geno lokuse (pvz., šių keturių variantų deriniai su bent vienu c. 1905 + 1G > A arba c. 1679T > G aleliu) sukelia visišką fermento DPD neaktyvumą arba aktyvumo sumažėjimą.

Gydant fluoropirimidinais, pacientams, kuriems nustatyti tam tikri heterozigotiniai DPYD variantai (įskaitant c. 1905 + 1G > A, c. 1679T > G, c. 2846A>T ir c. 1236G > A/HapB3 variantus), yra padidėjusi sunkaus toksinio poveikio rizika.

Heterozigotinio c. 1905 + 1G > A genotipo DPYD gene dažnis europidams pacientams yra maždaug 1 %, 1,1 % esant c. 2846A > T, 2,6-6,3 % esant c. 1236G > A/HapB3 variantams ir 0,07-0,1 % esant c. 1679T > G.

Duomenų apie šių keturių DPYD variantų dažnį ne europidų populiacijose nepakanka. Šiuo metu manoma, kad šių keturių DPYD variantų (c. 1905 + 1G > A, c. 1679T > G, c. 2846A > T ir c. 1236G > A/HapB3) beveik nėra Afrikos (afroamerikiečių) arba Azijos kilmės populiacijose.

DPD stokos fenotipinis apibūdinimas

Atliekant DPD stokos fenotipinį apibūdinimą, rekomenduojama išmatuoti endogeninio DPD substrato uracilo (U) koncentraciją kraujo plazmoje iki gydymo.

Iki gydymo padidėjusi uracilo (U) koncentracija yra susijusi su padidėjusia toksinio poveikio rizika. Nepaisant abejonių dėl uracilo ribinių verčių, apibrėžiančių visišką ir dalinę DPD stoką, reikia manyti, kad ≥ 16 ng/ml ir < 150 ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo dalinę DPD stoką ir yra susijusi su padidėjusia fluoropirimidino toksinio poveikio rizika. Reikia manyti, kad ≥ 150 ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo visišką DPD stoką ir yra susijusi su gyvybei pavojingo arba mirtino fluoropirimidino toksinio poveikio rizika.

Oftalmologinės komplikacijos

Pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl oftalmologinių komplikacijų, tokių kaip keratitas ir ragenos sutrikimai, ypač jei anksčiau yra buvę akių sutrikimų. Jeigu reikia, būtina pradėti akių sutrikimų gydymą.

Sunkios odos reakcijos

Capecitabine Accord gali sukelti sunkių odos reakcijų, tokių kaip *Stevens-Johnson* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė. Pacientams, kuriems gydymo metu pasireiškia sunki odos reakcija, gydymą Capecitabine Accord reikia nutraukti visam laikui.

Pagalbinės medžiagos

Kadangi šiame vaistiniame preparate kaip pagalbinės medžiagos yra bevandenės laktozės, jo negali vartoti pacientai, turintys retų įgimtų medžiagų apykaitos sutrikimų – galaktozės netoleravimą, *Lapp* laktazės trūkumą ar gliukozės-galaktozės įsiurbimo sutrikimą (malabsorbciją).

Capecitabine Accord tablečių nereikia smulkinti arba laužyti. Pacientui arba slaugytojui vartojant susmulkintas ar sulaužytas Capecitabine Accord tabletes, gali pasireikšti nepageidaujamų reakcijų į vaistą (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiesiems.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Brivudinas

Aprašyta kliniškai reikšminga brivudino ir fluoropirimidino (t.y. kapecitabino ir 5-Fluoruracilo, tegafuro) sąveika, kurios metu brivudinas inaktyvina dihidropirimidindehidrogenazę. Ši sąveika, dėl kurios padidėja fluoropirimidino toksinis poveikis, gali būti mirtina. Dėl to brivudino kartu su kapecitabinu skirti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo kapecitabinu pradžios būtina daryti mažiausiai 4 savaičių pertrauką. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios kapecitabino dozės.

Citochromo P-450 2C9 substratai

Formalių vaistų sąveikos tyrimų tarp kapecitabino ir kitų CYP2C9 izofermento substratų (išskyrus varfariną) neatlikta. Kapecitabino reikia atsargiai skirti kartu su 2C9 izofermento substratais (pvz., fenitoinu). Informacija apie sąveiką su kumarino grupės antikoaguliantais taip pat pateikiama šiame skyriuje toliau ir 4.4 skyriuje.

Antikoaguliantai, kumarino dariniai

Pacientams, vartojantiems kapecitabiną tuo pat metu su kumarino dariniais antikoaguliantais, pvz., varfarinu ir fenprokumonu, pakito kraujo krešėjimo parametrai ir (arba) prasidėjo kraujavimas. Pradėjus vartoti kapecitabiną, šios reakcijos išryškėjo per keletą dienų ar mėnesių, keliais atvejais – per mėnesį nustojus vartoti kapecitabiną. Klinikinio farmakokinetinės sąveikos tyrimo metu, kai vartojant kapecitabiną paskirta vienkartinė 20 mg varfarino dozė, S-varfarino AUC padidėjo 57 % ir 91 % padidėjo TNS reikšmė. Kadangi R-varfarino metabolizmas nepakito, šie duomenys rodo, kad kapecitabinas slopina 2C9 izofermentą, bet visiškai neveikia 1A2 ir 3A4 izofermentų. Kai pacientai kartu su kapecitabinu vartoja kumarino darinių antikoaguliantų, būtina nuolat tirti jų kraujo krešėjimo pokyčius (protrombino laiką ir TNS) ir atitinkamai tikslinti antikoagulianto dozę.

Fenitoinas

Vartojant kapecitabiną kartu su fenitoinu, pavieniais atvejais padidėjo fenitoino koncentracija plazmoje ir atsirado intoksikacijos fenitoinu simptomų. Pacientus, kurie kartu su fenitoinu vartoja kapecitabiną, reikėtų reguliariai stebėti – ar nepadidėjo fenitoino koncentracija plazmoje.

Folino rūgštis/folio rūgštis

Kapecitabino ir folino rūgšties derinio veikimo tyrimas rodo, kad folino rūgštis kapecitabiniui ir jo metabolitų farmakokinetikai didesnio poveikio neturi. Tačiau folino rūgštis veikia kapecitabino farmakodinamiką ir gali stiprinti toksinį kapecitabino poveikį: vartojant vien kapecitabiną intermituojančiu (pertraukiamuoju) režimu, didžiausia jo toleruojama dozė (DTD) yra 3000 mg/m² per parą, tuo tarpu skiriant kapecitabiną kartu su folino rūgštimi (gerti po 30 mg du kartus per parą) – tik 2000 mg/m². Padidėjęs toksiškumas gali būti susijęs su gydymo režimo pakeitimu iš 5-FU/LV

gydymo į gydymą kapecitabinu. Tai taip pat gali būti susiję su folio rūgšties papildų vartojimu folatų trūkumui, dėl panašumo tarp folino ir folio rūgščių.

Antacidai

Tyrinėtas aliuminio hidroksido ir magnio hidroksido turinčio antacido poveikis kapecitabino farmakokinetikai. Nustatyta, kad plazmoje šiek tiek padidėjo kapecitabino ir vieno jo metabolito (5'-DFCR) koncentracija, bet nebuvo jokio poveikio 3 pagrindiniams metabolitams (5'-DFUR, 5-FU ir FBAL).

Alopurinolis

Pastebėta 5-FU ir alopurinolio sąveika; dėl to galimas 5-FU veiksmingumo sumažėjimas. Alopurinolį kartu su kapecitabino skirti vengti.

Interferonas alfa

Kai kapecitabinas vartotas kartu su interferonu alfa-2a (3 MTV/m² per parą), jos DTD buvo 2000 mg/m² per parą, kai vartotas vien kapecitabinas – 3000 mg/m² per parą.

Radioterapija

Vartojant vien kapecitabiną intermituojančiu režimu, kapecitabino DTD yra 3000 mg/m² per parą, tuo tarpu sergantiesiems tiesiosios žarnos vėžiu, kartu taikant 6 savaičių radioterapijos kursą nepetraukiamu režimu arba kasdien nuo pirmadienio iki penktadienio, kapecitabino DTD yra 2000 mg/m² per parą.

Oksaliplatina

Kapecitabino vartojant kartu su oksaliplatina arba oksaliplatinos ir bevacizumabo deriniu, kliniškai reikšmingų ekspozicijos kapecitabinui, jo metabolitams, laisvai platinai ar bendram platinos kiekiui skirtumų nenustatyta.

Bevacizumabas

Kartu vartojami oksaliplatina ir bevacizumabas kliniškai reikšmingo poveikio kapecitabino ir jo metabolitų farmakokinetikos parametrams neturėjo.

Sąveika su maistu

Visų klinikinių tyrimų metu pacientams buvo nurodyta gerti kapecitabiną ne vėliau kaip 30 minučių po valgio. Kadangi dabartiniai kapecitabino saugumo ir efektyvumo duomenys gauti vartojant kartu su maistu, rekomenduojama kapecitabiną skirti valgant. Kai vaisto vartojama kartu su maistu, lėtėja kapecitabino rezorbcija (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Kai kapecitabino skiriama vaisingo amžiaus moterims, reikia patarti, kad jos vengtų pastoti. Jei vartojanti kapecitabino pacientė pastotų, privalu jai paaiškinti apie galimą pavojų vaisiui. Gydymo metu ir dar 6 mėnesius po paskutiniosios kapecitabino dozės reikia naudoti veiksmingą kontracepciją. Remiantis genetinio toksiškumo tyrimų duomenimis, pacientai vyrai, turintys lytinių santykių su vaisingomis moterimis, veiksminga kontracepcija turi naudotis gydymo metu ir dar 3 mėnesius po paskutiniosios kapecitabino dozės.

Nėštumas

Kapecitabino poveikio nėščiosioms tyrimų nėra; tačiau tikėtina, kad, jei jo vartotų nėščios moterys, kapecitabinas galėtų pažeisti vaisių. Tirdami kapecitabino toksinį poveikį gyvūnų reprodukcijai nustatyta, kad vaistas žudomai veikia gemalą ir pasižymi teratogeniškumu. Tikėtina, kad tokį poveikį sukelia fluoropirimidino dariniai. Nėštumo metu kapecitabino vartoti draudžiama.

Žindymas

Nežinoma, ar kapecitabino išsiskiria į motinos pieną. Kapecitabino poveikio pieno gamybai ar jo

patekimo į motinos pieną tyrimų neatlikta. Žindančių pelių piene buvo nustatytos didelės kapecitabino ir jo metabolitų koncentracijos. Kadangi galima žala žindomam kūdikiui nėra žinoma, gydantis kapecitabinu ir dar 2 savaites po paskutiniosios jo dozės preparatu, kūdikio žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie kapecitabino poveikį vaisingumui nėra. Į pagrindinius kapecitabino tyrimus buvo įtraukiami vyrai ir vaisingo amžiaus moterys tik tuomet, kai jie viso tyrimo metu ir pagrįstą laikotarpį po tyrimo pabaigos sutikdavo naudoti priimtinas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti. Atlikus tyrimus su gyvūnais, buvo pastebėtas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kapecitabinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai arba vidutiniškai. Kapecitabinas gali sukelti svaigulį, nuovargį ir pykinimą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Bendras kapecitabino saugumo profilis remiasi tyrimų duomenimis, gautais pagal daugiariopas indikacijas gydant daugiau nei 3000 pacientų, kuriems taikyta kapecitabino monoterapija arba kapecitabinas skirta kartu su įvairiais chemoterapijos režimais. Kapecitabino saugumo profilis gydant pacientus, sergančius metastazavusiu krūties vėžiu, metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, taip pat gaubtinės žarnos vėžio adjuvantinio gydymo atveju yra panašus. Pagrindinių tyrimų detalius duomenis, įskaitant tyrimo planus ir svarbiausius veiksmingumo rezultatus, rasite 5.1 skyriuje.

Pranešama, kad dažniausiai pastebėtos ir (arba) klinikai svarbios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos (NR) buvo: sutrikusi virškinimo trakto veikla (ypač viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, stomatitas), plaštakų ir pėdų sindromas (delnų ir padų eritrodizesteziya), nuovargis, astenija, anoreksija, toksinis poveikis širdžiai, dar labiau sutrikusi jau buvusi nenormali inkstų funkcija ir trombozė/embolija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

NR, kurios gydant pacientus pagal daugiariopas indikacijas, tyrėjų nuomone, galbūt, tikriausiai arba šiek tiek susijusios su kapecitabino monoterapija, pateiktos 5 lentelėje, o kapecitabiną derinant su įvairiais chemoterapijos režimais – 6 lentelėje. Pagal dažnį NR suskirstytos į tokias grupes: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$) ir labai retos ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje NR pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kapecitabino monoterapija

5 lentelėje išvardytos su kapecitabino monoterapija susijusios NR, nustatytos remiantis trijų pagrindinių klinikinių tyrimų (M66001, SO14695, ir SO14796 tyrimų) saugumo duomenų analize, kai gydyta daugiau nei 1900 pacientų. NR papildoma atitinkamo dažnio grupės reakcijas, sukauptas pagal bendrą duomenų analizę.

5lentelė Su vaistinio preparato vartojimu susijusių NR santrauka, kai pacientams taikyta Capecitabine Accord monoterapija

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Nedažnos <i>Sunkios ir (arba) gresiančios gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinamos kaip mediciniškai svarbios</i>	Retos ir labai retos (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	-	Herpes virusinė infekcija, nosiaryklės uždegimas, apatinių kvėpavimo takų infekcija	Sepsis, šlapimo takų infekcija, celiulitas, tonzilitas, faringitas, burnos kandidozė, gripas, gastroenteritas, grybelinė infekcija, infekcija, danties abscesas	Angioedema
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai</i>	-	-	Lipoma	
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	-	Neutropenija, anemija	Karščiavimo neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolizinė anemija, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis/pailgėjęs protrombino laikas	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	-	-	Padidėjęs jautrumas	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Anoreksija	Dehidracija, sumažėjęs svoris	Cukrinis diabetas, hipokalemija, sutrikęs apetitas, bloga mityba, hipertrigliceridemija	
<i>Psichikos sutrikimai</i>	-	Nemiga, depresija	Sumišimo būseną, panikos priepuolis, prislėgta nuotaika, susilpnėjęs lytinis potraukis	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	-	Galvos skausmas, letargija, svaigulys, parestezija, disgeuzija (skonio sutrikimas)	Afazija, pablogėjusi atmintis, ataksija, apalpimas, sutrikusi kūno pusiausvyra, sutrikęs gebėjimas justis, periferinė neuropatija	Toksinė leukoencefalopatija (labai retos)

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Nedažnos <i>Sunkios ir (arba) gresiančios gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinamos kaip mediciniškai svarbios</i>	Retos ir labai retos (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Akių sutrikimai</i>	-	Padidėjęs ašarojimas, konjunktyvitas, akies sudirginimas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, diplopija	Ašarų latako stenozė (retos), ragenos sutrikimai (retos), keratitas (retos), taškinis keratitas (retos)
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	-	-	Vertigo, ausies skausmas	
<i>Širdies sutrikimai</i>	-	-	Nestabili krūtinės angina, krūtinės angina, miokardo išemija/infarktas, prieširdžių virpėjimas, aritmija, tachikardija, sinusinė tachikardija, palpitacijos	Skilvelių virpėjimas (retos), QT intervalo pailgėjimas (retos), Torsade de pointes (retos), bradikardija (retos), vazospazmas (retos)
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	-	Tromboflebitas	Giliųjų venų trombozė, hipertenzija, taškinės kraujosruvos, hipotenzija, karščio pylimas, galūnių šaltumas	
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	-	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys, rinorėja	Plaučių embolija, pneumotoraksas, skrepliavimas krauju, astma, įtampos dusulys	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, stomatitas, pilvo skausmas	Kraujavimas iš virškinimo trakto, vidurių užkietėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, dispepsija, dujų kaupimasis žarnyne, burnos džiūvimas	Žarnų nepraeinamumas, ascitas, enteritas, gastritas, sutrikęs rijimas, apatinės pilvo dalies skausmas, stemplės uždegimas, nemalonus pojūtis pilve, gastroezofaginio reflukso liga, kolitas, kraujas išmatose	

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Nedažnos <i>Sunkios ir (arba) gresiančios gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinamos kaip mediciniškai svarbios</i>	Retos ir labai retos (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai</i>	-	Hiperbilirubinemija, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys	Gelta	Kepenų nepakankamumas (retos), cholestazinis hepatitas (retos)
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas**	Bėrimas, alopecija, eritema, odos sausėjimas, niežulys, odos hiperpigmentacija, bėrimas dėmėmis, odos lupimasis, dermatitas, sutrikusi pigmentacija, nagų pažeidimas	Pūslių susidarymas, odos opa, bėrimas, dilgėlinė, fotosensibili reakcija, delnų eritema, pabrinkęs veidas, purpura, odos reakcijos buvusios radioterapijos srityje sindromas	Odos raudonoji vilkligė (retos), sunkios odos reakcijos, tokios kaip <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (labai retos) (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	-	Kojų ir rankų skausmas, nugaros skausmas, sąnarių skausmai	Sąnarių tinimas, kaulų skausmas, veido skausmas, skeleto raumenų rigidiškumas, raumenų silpnumas	
<i>Instų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	-	-	Įnksto vandenė, šlapimo nelaikymas, kraujas šlapime, dažnas šlapinimasis naktį, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	-	-	Makšties kraujavimas	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis, astenija	Karščiavimas, periferinė edema, negalavimas, krūtinės skausmas	Edema, šaltkrėtis, į gripą panaši liga, sustingimas, padidėjusi kūno temperatūra	

** Remiantis popregregistracinio stebėjimo duomenimis dėl nuolatinio ar sunkaus delnų ir padų eritrodizestezijos sindromo pacientas gali prarasti pirštų atspaudus (žr. 4.4 skyrių).

Kapecitabino poveikis taikant kombinuotą gydymą

6 lentelėje išvardytos NR, susijusios su kapecitabino vartojimu kartu su įvairiais chemoterapijos režimais ir nustatytos remiantis saugumo duomenimis gydant daugiau nei 3000 pacientų pagal daugiariopas indikacijas. NR susumuotos su atitinkamo dažnio (labai dažnos, dažnos) grupės reakcijomis pagal didžiausią dažnį bet kurio pagrindinių klinikinių tyrimų metu, bet įskaitytos tik tos, kurios pasireiškė **papildomai**, t. y. be tų, kurios buvo nustatytos kapecitabino monoterapijos metu,

arba kurių **dažnis buvo didesnis** negu taikant kapecitabino monoterapiją (žr. 5 lentelę). Nedažnos NR, apie kurias pranešta vartojant kapecitabiną kompleksinio gydymo metu, atitinka NR, pastebėtas taikant kapecitabino monoterapiją, arba apie kurias pranešta taikant derinamojo vaistinio preparato monoterapiją (literatūros duomenys ir (arba) atitinkamų preparatų charakteristikų santraukos).

Kai kurios NR – tai reakcijos, kurios paprastai pastebėtos vartojant kapecitabiną kartu su derinamuoju vaistiniu preparatu (pvz., periferinė sensorinė neuropatija – vartojant kartu su docetakseliu arba oksaliplatina, hipertenzija – su bevacizumabu), tačiau negalima atmesti kenksmingo kapecitabino poveikio.

6 lentelė Su vaistiniais preparatais susijusios NR pacientams, vartojusiems kapecitabino kombinuoto gydymo metu, pastebėtos **papildomai**, t.y. be tų reakcijų, kurios buvo nustatytos taikant kapecitabino monoterapiją, arba kurių **dažnis buvo didesnis** negu kapecitabino monoterapijos metu

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Retos ir labai retos (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	-	Juostinė pūslelinė, šlapimo takų infekcija, burnos kandidozė, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sloga, gripas, +infekcija, burnos ertmės pūslelinė	
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	+Neutropenija, +leukopenija, +anemija, +neutropeninis karščiavimas, trombocitopenija	Kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, +karščiavimo neutropenija	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	-	Padidėjęs jautrumas (alergija)	
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezemia, hipokalcemija, hiperglikemija	
<i>Psichikos sutrikimai</i>	-	Sutrikęs miegas, nerimas	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Parestezija, dizestezija, periferinė neuropatija, periferinė jutiminė neuropatija, dizgeuzija, galvos skausmas	Toksinis poveikis nervų sistemai, drebulys, neuralgija, padidėjusio jautrumo reakcija, hipestezija	
<i>Akių sutrikimai</i>	Padidėjęs ašarojimas	Regos sutrikimai, akies sausėjimas, akies skausmas, pablogėjusi rega, neryškus matymas	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	-	Spengimas ausyse, susilpnėjusi klausa	

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Retos ir labai retos (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Širdies sutrikimai</i>	-	Prieširdžių virpėjimas, širdies išemija/infarktas	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Kojų tinimas, hipertenzija, +embolija ir trombozė	Paraudimas, hipotenzija, hipertenzinė krizė, karščio pylimas, flebitas	
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Skaudama ryklė, ryklės dizestezija	Žagsėjimas, ryklės ir gerklų skausmas, balso sutrikimas	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Vidurių užkietėjimas, sutrikęs virškinimas	Viršutinės virškinimo trakto dalies kraujavimas, burnos gleivinės opėjimas, gastritas, pilvo pūtimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos skausmas, sutrikęs rijimas, tiesiosios žarnos kraujavimas, apatinės pilvo dalies skausmas, burnos ertmės dizestezija, burnos ertmės parestezija, burnos ertmės hipestezija, nemalonūs pojūčiai pilve	
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	-	Nenormali kepenų veikla	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Plikimas, nagų pažeidimas	Hiperhidrozė, eriteminis bėrimas, dilgėlinė, prakaitavimas naktį	
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, rankų ir kojų skausmas	Žandikaulių skausmas, raumenų spazmai, mėšlungiškas žandikaulių sukandimas, raumenų silpnumas	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	-	Kraujas šlapime, baltymai šlapime, sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas, sutrikęs šlapinimasis	Dehidracijos sukeltas antrinis ūminis inkstų nepakankamumas (retos)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Karščiavimas, silpnumas, +letargija, temperatūros netoleravimas	Gleivinių uždegimas, kojų ir rankų skausmas, skausmas, šaltkrėtis, krūtinės skausmas, į gripą panaši liga +karščiavimas, su infuzija susijusios reakcijos, injekcijos vietos	

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Retos ir labai retos (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
		reakcijos, infuzijos vietos skausmas, injekcijos vietos skausmas	
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų kompliakcijos</i>	-	Kontūzija	

+ Kiekvienam terminui dažnis nurodytas įskaičiuojant visų laipsnių NR. Terminams, kurie pažymėti “+”, skaičiuotas 3-4 laipsnio NR dažnis. NR susumuotos pagal didžiausią dažnį, pastebėtą bet kurio pagrindinio kombinuoto tyrimo metu.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Plaštakų ir pėdų sindromas (PPS) (žr. 4.4 skyrių)

Taikant kapecitabino monoterapiją po 1250 mg/m² du kartus per parą kas 3 savaites nuo 1 iki 14 dienos (tyrimai apima adjuvantinį gaubtinės žarnos vėžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio ir krūties vėžio gydymą), visų laipsnių PPS nustatytas nuo 53 % iki 60 % pacientų, o vartojant kapecitabino ir docetakselio derinį metastazavusiam krūties vėžiui gydyti – 63 % pacientų. Kombinuoto gydymo metu vartojant kapecitabino po 1000 mg/m² du kartus per parą kas 3 savaites nuo 1 iki 14 dienos, visų laipsnių PPS pastebėtas nuo 22 % iki 30 % pacientų.

14 klinikinių tyrimų duomenų tarpinė analizė parodė, kad pagal daugiariopas indikacijas (gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų bei krūties vėžys) gydant daugiau kaip 4700 pacientų, kuriems taikyta kapecitabino monoterapija arba gydymas kapecitabinu derintas su įvairiais chemoterapijos režimais, PPS (visų laipsnių) pasitaikė 2066 (43 %) pacientų, esant laiko nuo gydymo kapecitabinu pradžios medianai 239 (95 % PI 201,288) dienų. Visų kompleksinių tyrimų metu su padidėjusia PPS atsiradimo rizika buvo statistiškai reikšmingai susijusios šios kovariacijos: pradinės kapecitabino dozės (gramais) didėjimas, mažėjimas kumuliacinės kapecitabino dozės (0,1*kg), santykinės dozės intensyvumo per pirmąsias šešias savaites didėjimas, tiriamojo gydymo trukmės (savaitėmis) ilgėjimas, didėjantis amžius (10 metų intervalais), moteriškoji lytis ir gera pradinė sveikatos būklė pagal ECOG skalę (0, palyginti su ≥1).

Viduriavimas (žr. 4.4 skyrių)

Kapecitabinas gali sukelti viduriavimą, kuris pasitaikė 50 % pacientų.

14 klinikinių tyrimų duomenų tarpinės analizės rezultatai, gauti gydant kapecitabinu daugiau kaip 4700 pacientų, parodė, kad visų kompleksinių tyrimų metu su didesne viduriavimo rizika statistiškai reikšmingai buvo susijusios šios kovariacijos: pradinės kapecitabino dozės (gramais) didėjimas, tiriamojo gydymo trukmės (savaitėmis) ilgėjimas, didėjantis paciento amžius (10 metų intervalais) ir moteriškoji lytis. Su mažėjančia viduriavimo rizika statistiškai reikšmingai buvo susijusios šios kovariacijos: kumuliacinės kapecitabino dozės (0,1*kg) didėjimas ir santykinės dozės intensyvumo per pirmąsias šešias savaites didėjimas.

Toksinis poveikis širdžiai (žr. 4.4 skyrių)

Be NR, pateiktų 4 ir 5 lentelėse, toliau nurodytos NR, pasitaikiusios mažiau nei 0,1 % pacientų taikant kapecitabino monoterapiją 949 pacientams 7 klinikinių tyrimų (2 III fazės ir 5 II fazės klinikiniai tyrimai), kurių metu gydyti pacientai, sergantys metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu ir metastazavusiu krūties vėžiu) saugumo duomenų analizės duomenimis buvo: kardiomiopatija, širdies funkcijos nepakankamumas, staigi mirtis ir skilvelių ekstrasistolės.

Encefalopatija

Be NR, pateiktų 4 ir 5 lentelėse, remiantis anksčiau nurodyta visų 7 klinikinių tyrimų saugumo

duomenų analize, nustatyta, kad encefalopatija taip pat buvo susijusi su kapecitabino monoterapija ir pasitaikė mažiau nei 0,1 % pacientų.

Susmulkintų ar perlaužtų kapecitabino tablečių vartojimas:

Buvo gauta pranešimų apie šias nepageidaujamas reakcijas, pasireiškusias vartojant susmulkintas arba perlaužtas kapecitabino tabletes: akių dirginimas, akių tinimas, odos bėrimas, galvos skausmas, parestzija, viduriavimas, pykinimas, skrandžio dirginimas ir vėmimas.

Specialios pacientų grupės

Pagyvenę pacientai (žr. 4.2 skyrių)

Vaisto saugumo duomenų analizė parodė, kad ≥ 60 metų pacientus gydant vien kapecitabinu ir kapecitabinu + docetakseliu, jiems, palyginti su < 60 metų pacientais, su gydymu susijusių 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamų ir sunkių nepageidaujamų reakcijų pasitaikė dažniau. ≥ 60 metų pacientams, gydytiems kapecitabinu + docetakseliu, taip pat dėl nepageidaujamų reakcijų gydymas buvo nutrauktas daug anksčiau negu < 60 metų pacientams.

14 klinikinių tyrimų duomenų tarpinės analizės rezultatai, gauti gydant kapecitabinu daugiau nei 4700 pacientų, parodė, kad visų kompleksinių tyrimų metu didėjant pacientų amžiui (skaičiuojant 10 metų intervalais) statistiškai reikšmingai didėjo PPS ir dažnesnio viduriavimo rizika, taip pat mažėjo neutropenijos atsiradimo rizika.

Lytis

14 klinikinių tyrimų duomenų tarpinės analizės rezultatai parodė, kad gydant kapecitabinu daugiau nei 4700 pacientų, visų kompleksinių tyrimų metu su moteriškąja lytimi statistiškai reikšmingai buvo susijusi didesnė PPS ir viduriavimo atsiradimo rizika bei sumažėjusi neutropenijos rizika.

Pacientai, kurių inkstų funkcija pablogėjusi (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius)

Vaisto saugumo duomenų analizė parodė, kad pacientams, kuriems buvo taikyta kapecitabino monoterapija (gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžys) ir kurių inkstų funkcija jau prieš gydymą buvo pablogėjusi, su gydymu susijusios 3 ir 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasitaikė dažniau, palyginti su tais pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali (atitinkamai: kai nesutrikusi inkstų funkcija - 36 % pacientų, n=268; šiek tiek sutrikusi – 41 %, n=257; vidutiniškai sutrikusi – 54 %, n=59) (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi, dažniau (44 %) mažinta dozė negu tiems pacientams, kurių inkstų funkcija nesutrikusi (33 %) ar sutrikusi tik šiek tiek (32 %) ir jiems taip pat reikėjo anksčiau nutraukti gydymą (21 % gydyti liautasi dviejų pirmųjų ciklų metu), palyginti su tais pacientais, kurių inkstų funkcija buvo nesutrikusi (5 %) ar šiek tiek sutrikusi (8 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Ūminio perdozavimo reiškiniai – tai pykinimas, vėmimas, viduriavimas, gleivinių uždegimas, skrandžio ir žarnų sudirginimas ir jų kraujavimas, taip pat kaulų čiulpų funkcijos slopinimas. Jei perdozuojama, taikomos įprastinės gydymo ir palaikomosios priemonės, siekiant pašalinti esančius klinikinius pažeidimų reiškinius ir išvengti galimų jų komplikacijų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinės medžiagos, antimetabolitai, pirimidino analogai, ATC kodas – L01B C06

Kapecitabinas – tai necitotoksinis fluoropirimidino karbamatas, kuris yra geriamasis 5-fluorouracilo (5-FU) citotoksinės dalies pirmtakas. Kapecitabinas aktyvinamas vykstant kelioms fermentų katalizuojamoms reakcijoms (žr. 5.2 skyrių). Galutinio virtimo į 5-FU metu dalyvauja fermentas timidinfosforilazė (ThyPase), kurios aptinkama ne tik navikų, bet ir sveikuose audiniuose, nors dažniausiai ir mažesnės koncentracijos. Naudojant žmogaus vėžio ksenotransplantavimo modelį nustatyta, kad kapecitabino ir docetakselio derinys veikė sinergiškai; matyti, tai susiję su docetakselio slopinančiu timidinfosforilazę poveikiu.

Įrodyta, kad vykstant 5-FU anabolizmui blokuojama dezoksiuridilo rūgšties virtimo timidilo rūgštimi metilinio reakcija, tokiu būdu veikiama dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) sintezė. Šis 5-FU įsijungimas į metabolizmą taip pat slopina RNR ir baltymų sintezę. Kadangi DNR ir RNR yra būtinos ląstelių dalijimuisi ir augimui, dėl šio 5-FU poveikio gali atsirasti timidino stoka, kuri sutrikdo ląstelių augimą ir lemia jų žūtį. Šis DNR ir RNR stoką sukeliantis poveikis ryškiausias tose ląstelėse, kurios greičiau dauginasi ir kuriose 5-FU sparčiau metabolizuojamas.

Gaubtinės bei gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžys

Kapecitabino monoterapija adjuvantiniam sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymui

Vieno daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo, kai gydyti pacientai, sergantys III stadijos (Dukes C) gaubtinės žarnos vėžiu, duomenimis patvirtinta, kad kapecitabiną galima vartoti kaip papildomą gydymą pacientams, kurie serga gaubtinės žarnos vėžiu (XACT tyrimas; M66001). Šio tyrimo metu 1987 pacientai randomizuoti į gydomus kapecitabinu (po 1250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, paskui darant 1 savaitės pertrauką – iš viso 3 savaitių ciklais 24 savaites) arba gydomus 5-FU ir leukovorinu (Mayo klinikos režimas: 20 mg/m² leukovorino leidžiant į veną, paskui nuo 1-os iki 5-os dienos po 425 mg/m² 5-FU leidžiant į veną iš karto kas 28 dienas 24 savaites). Pagal pacientų išgyvenimą iki ligos progresavimo kapecitabino poveikis pagal protokolą gydytoje populiacijoje buvo bent jau tolygus į veną leisto 5-FU/LV poveikiui (rizikos santykis 0,92; 95 % PI 0,80-1,06). Visų randomizuotų pacientų išgyvenimo iki ligos progresavimo ir bendro išgyvenimo trukmės skirtumų tyrimai parodė, kad vartojant kapecitabiną, palyginti su 5-FU/LV poveikiu, rizikos santykis buvo atitinkamai 0,88 (95 % PI 0,77-1,01; p = 0,068) ir 0,86 (95 % PI 0,74-1,01; p = 0,060). Analizės momentu stebėjimo laikotarpio mediana buvo 6,9 metų. Iš anksto suplanuota daugiavariantė Cox analizė parodė kapecitabino pranašumą prieš 5FU/LV boliuso injekciją. Statistinės analizės plane dėl įtraukimo į modelį buvo iš anksto tiksliai apibrėžti šie veiksniai: amžius, laikas nuo operacijos iki randomizacijos, lytis, pradiniai CEA (karcinoembrioninio antigeno) lygmenys, pradinė limfmazgių būklė ir šalis. Pagal visos randomizuotos populiacijos išgyvenimą iki ligos progresavimo (rizikos santykis 0,849; 95 % PI 0,739-0,976; p = 0,0212), taip pat pagal bendrą išgyvenimą (rizikos santykis 0,828; 95 % PI 0,705-0,971; p = 0,0203) buvo įrodyta, kad kapecitabinas yra pranašesnis už 5FU/LV.

Kombinuotas adjuvantinis sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymas

Vieno daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo, kurio metu gydyti III stadijos (Dukes C) gaubtinės žarnos vėžiu sergantys pacientai, duomenimis patvirtinta, kad kapecitabiną galima vartoti kartu su oksaliplatina (XELOX) adjuvantiniam sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymui (NO16968 klinikinis tyrimas). Šio tyrimo metu 944 pacientai buvo randomizuoti į gydymo 3 savaitių ciklais 24 savaites skiriant kapecitabiną (po 1000 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, paskui darant 1 savaitės pertrauką) kartu su oksaliplatina (po 130 mg/m² dozę 2 valandų trukmės intraveninės infuzijos būdu skiriant pirmąjį kiekvieno 3 savaitių ciklo dieną) grupę; o 942 pacientai buvo randomizuoti į gydymo 5-FU (skiriamo į veną iš karto) ir leukovorinu grupę. Pirminės numatytų gydyti pacientų (NGP) populiacijos išgyvenamumo be ligos požymių analizės metu nustatyta, kad XELOX yra reikšmingai veiksmingesnis lyginant su 5-FU/LV (rizikos santykis 0,80, 95 % PI = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). 3 metų išgyvenamumo be ligos požymių dažnis XELOX vartojusiųjų grupėje buvo 71 %, lyginant su 67 % 5-FU/LV grupėje. Antrinės vertinamosios baigties (išgyvenamumo be recidyvo) analizės duomenys patvirtina minėtus rezultatus (XELOX poveikį lyginant su 5-FU/LV, nustatytas rizikos santykis 0,78, 95 % PI = [0,67; 0,92]; p = 0,0024).

Nustatyta tendencija, kad XELOX poveikyje pailgėja bendrasis išgyvenamumas (rizikos santykis 0,87, 95 % PI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), t. y. 13 % sumažėja mirties rizika. 5 metų bendrojo išgyvenamumo dažnis XELOX vartojusiųjų grupėje buvo 78 %, lyginant su 74 % 5-FU/LV grupėje. Veiksmingumo duomenims pagrįsti stebėjimo laikotarpio mediana bendrajam išgyvenamumui buvo 59 mėnesiai, o išgyvenamumui be ligos požymių – 57 mėnesiai. NGP populiacijoje pašalinimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis XELOX derinį vartojusiųjų grupėje (21 %) lyginant su 5-FU/LV monoterapiją vartojusiųjų grupe (9 %).

Kapecitabino monoterapija, kai pacientai serga metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu
Dviejų vienodai suplanuotų, daugiacentrių, randomizuotų bei kontroliuojamų III fazės klinikinių tyrimų (SO14695; SO14796) duomenys patvirtina, kad kapecitabinas vartotinas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiui gydyti. Šių tyrimų metu kapecitabinu (po 1250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, po to darant 1 savaitės pertrauką – t.y. 3 savaitių ciklais) gydyti 603 atsitiktinai parinkti pacientai. 604 pacientai atsitiktinai atrinkti, kad būtų gydomi 5-FU ir leukovorinu (Mayo gydymo schema: 20 mg/m² leukovorino švirkščiamą į veną, po to 425 mg/m² 5-FU smūginė dozė į veną 1-5 dieną kas 28 dienas). Visų atsitiktinai surinktų grupių bendras objektyvaus atsako dažnis (tyrėjų vertinimu) buvo 25,7 % (kapecitabinas) ir 16,7 % (gydant pagal Mayo schemą); p<0,0002. Vidutinė išgyvenimo trukmė iki ligos progresavimo buvo 140 dienų (kapecitabinas) ir 144 dienos (Mayo gydymo schema). Vidutinė išgyvenimo trukmė buvo 392 dienos (kapecitabinas), palyginti su 391 diena (Mayo gydymo schema). Šiuo metu palyginamųjų kapecitabino monoterapijos ir pirmos eilės derinių duomenų, gydant gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžį, neturima.

Metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio kombinuotas pirmojo pasirinkimo gydymas
Daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo (N016966) duomenys paremia metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio pirmaeilę terapiją kapecitabino deriniu su oksaliplatina arba kapecitabino deriniu su oksaliplatina ir bevacizumabu. Tyrimas buvo 2 etapų: pradinis 2 grupių etapas, kurio metu 634 pacientai buvo randomizuoti į dvi skirtingai gydomas grupes, įskaitant gydomas XELOX arba FOLFOX-4 režimu, ir tolesnį faktorialų 2x2 veiksmių etapą, kurio metu 1401 pacientas buvo randomizuotas į keturias skirtingai gydomas grupes, įskaitant gydomas XELOX+placebas, FOLFOX-4+placebas, XELOX+bevacizumabas ir FOLFOX-4+bevacizumabas. Apie gydymo režimus žiūrėkite 6 lentelę.

7 lentelė Gydymo režimai N016966 tyrimo metu (mGTŽV)

	Gydymas	Pradinė dozė	Vartojimo metodas
FOLFOX-4 arba FOLFOX-4 + bevacizumab as	Oksaliplatina	85 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-mą ciklo dieną kas 2 savaites
	Leukovorinas	200 mg/m ² į veną per 2 val.	Leukovorinas 1-mą ir 2-ą ciklo dieną kas 2 savaites
	5-fluorouracilas	400 mg/m ² į veną iš karto, o po to 600 mg/m ² per 22 val.	5-fluorouracilas į veną švirkšti iš karto, o po to lašinti 1-mą ir 2-ą ciklo dieną kas 2 savaites
	Placebas arba bevacizumabas	5 mg/kg į veną per 30-90 min.	1-mą ciklo dieną prieš FOLFOX-4 kas 2 savaites
XELOX arba XELOX+ bevacizumab as	Oksaliplatina	130 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-mą ciklo dieną kas 2 savaites
	Kapecitabinas	1000 mg/m ² gerti du kartus per parą	Kapecitabinas - gerti du kartus per parą 2 savaites (paskui daryti savaitės pertrauką)
	Placebas arba bevacizumabas	7,5 mg/kg į veną per 30-90 min.	1-mą ciklo dieną prieš XELOX kas 3 savaites
5-fluorouracilas: į veną sušvirkščiamas iš karto tuoj pat po leukovorino.			

Tinkamų įtraukti į tyrimą pacientų ir numatytų gydyti pacientų išgyvenimo iki ligos progresavimo trukmė parodė, kad gydymas XELOX turinčiu režimu, palyginti su FOLFOX-4 turinčiu režimu, nėra

mažiau veiksmingas (žr.7 lentelę). Gauti rezultatai rodo, kad atsižvelgiant į bendro išgyvenimo trukmę, XELOX veiksmingumas yra lygiavertis FOLFOX-4 veiksmingumui (žr. 7 lentelę). XELOX ir bevacizumabo derinio bei FOLFOX-4 ir bevacizumabo derinio veiksmingumo palyginimas – tai prespecifikuota žvalgomoji analizė. Lyginant pogrupių gydymo rezultatus nustatyta, kad pacientų, gydytų XELOX ir bevacizumabo deriniu ar FOLFOX-4 ir bevacizumabo deriniu, išgyvenimo iki ligos progresavimo trukmė, buvo panaši (rizikos santykis yra 1,01; 97,5% PI 0,84-1,22). Stebėjimo periodo trukmės mediana numatytų gydyti pacientų pirminės duomenų analizės metu buvo 1,5 metų; vėlesnio 1 metų papildomo stebėjimo analizių duomenys taip pat pateikti 7 lentelėje. Tačiau gydomųjų išgyvenimo iki ligos progresavimo (IILP) analizė nepatvirtino bendro IILP ir bendro išgyvenimo (BI) analizės rezultatų: gydymo XELOX, palyginti su FOLFOX-4, rizikos santykis buvo 1,24; 97,5 % PI 1,07-1,44. Nors jautrumo analizė parodė, kad IILP analizės duomenimis poveikį turi gydymo režimo ir navikų vertinimo laiko skirtumai, visiškai šio rezultato paaiškinimas nerastas.

8 lentelė Pagrindinių NO16966 tyrimo rezultatų analizė, rodanti ne mažesnę veiksmingumą

PIRMINĖ ANALIZĖ			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (TTP*: N=967; NGP**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (TTP*: N = 937; NGP **: N= 1017)	
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (97,5% PI)
Parametras: išgyvenimas iki ligos progresavimo			
TTP	241		1,05 (0,94;
NGP	244	259	1,18)
		259	1,04 (0,93;
			1,16)
Parametras: bendras išgyvenimas			
TTP	577	549	0,97 (0,84;
NGP	581	553	1,14)
			0,96 (0,83;
			1,12)
PAPILDOMAS VIENERIŲ METŲ STEBĖJIMAS			
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (97,5% PI)
Parametras: išgyvenimas iki ligos progresavimo			
TTP	242		1,02 (0,92;
NGP	244	259	1,14)
		259	1,01 (0,91;
			1,12)
Parametras: bendras išgyvenimas			
TTP	600	594	1,00 (0,88;
NGP	602	596	1,13)
			0,99 (0,88;
			1,12)

* TTP =tinkami tyrimui pacientai; ** NGP =numatyti gydyti pacientai

Atsitiktinių imčių, kontroliuoto III fazės klinikinio tyrimo (CAIRO) metu buvo tirtas pirmaeilio gydymo kapecitabino (skiriant 2 savaites pradinę 1000 mg/m² dozę kas 3 savaitės) ir irinotekano deriniu poveikis metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sirgusiems pacientams. Atsitiktine tvarka 820 pacientų buvo paskirtas arba nuoseklus gydymas (n = 410), arba kombinuotas gydymas (n = 410). Nuoseklų gydymą sudarė pirmaeilis gydymas kapecitabinu (po 1250 mg/m² du kartus per parą 14 dienų), antraeilis gydymas irinotekanu (350 mg/m² dozė 1-ąją dieną) ir trečiaeilis gydymas kapecitabinu (po 1000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų) bei oksaliplatina (130 mg/m² 1-ąją dieną). Kombinuotą gydymą sudarė pirmaeilis gydymas kapecitabino (po 1000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų) ir irinotekano (250 mg/m² 1-ąją dieną) deriniu bei antraeilis gydymas kapecitabino (po 1000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų) ir oksaliplatinos (130 mg/m² dozė 1-ąją dieną) deriniu. Visi gydymo ciklai buvo kartojami kas 3 savaitės. Pirmaeilio gydymo atveju įtrauktų į gydymą pacientų

populiacijoje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 5,8 mėnesio (95 % PI: 5,1 - 6,2 mėnesio) taikant monoterapiją kapecitabinu ir 7,8 mėnesio (95 % PI: 7,0 - 8,3 mėnesio; $p = 0,0002$) taikant XELIRI. Vis dėlto tai buvo susiję su padidėjusiu toksinio poveikio virškinimo traktui bei neutropenijos dažniu taikant pirmaeilį gydymą XELIRI (XELIRI - 26 %, taikant pirmaeilį gydymą kapecitabinu – 11 %).

Trijų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu su metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergančiais pacientais XELIRI schema buvo palyginta su 5-FU ir irinotekano deriniu (FOLFIRI). Gydomo schemą XELIRI sudaro kapecitabinas (po 1000 mg/m² du kartus per parą nuo 1-osios iki 14-osios trijų savaitių gydymo ciklo dienos) ir irinotekanas (250 mg/m² dozė 1-ąją dieną). Didžiausio klinikinio tyrimo (BICC-C) metu pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas atviruoju būdu arba FOLFIRI ($n = 144$), arba iš karto suleidžiamu 5-FU (mIFL) ($n = 145$), arba XELIRI ($n = 141$) ir papildomai atsitiktine tvarka buvo paskirtas dvigubai koduotas gydymas arba celekoksibu, arba placebo. FOLFIRI pogrupyje IBLP mediana buvo 7,6 mėnesio, mIFL - 5,9 mėnesio ($p = 0,004$, skirta palyginti su FOLFIRI) ir XELIRI - 5,8 mėnesio ($p = 0,015$). BI mediana FOLFIRI pogrupyje buvo 23,1 mėnesio, mIFL - 17,6 mėnesio ($p = 0,09$) ir XELIRI - 18,9 mėnesio ($p = 0,27$). XELIRI gydyti pacientai patyrė pernelyg didelį toksinį poveikį virškinimo traktui, palyginus su FOLFIRI (viduriavimas pasireiškė 48 % XELIRI pogrupio pacientų, FOLFIRI – 14 %).

Klinikinio tyrimo EORTC metu pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas atviru būdu arba FOLFIRI ($n = 41$), arba XELIRI ($n = 44$) bei papildomai atsitiktine tvarka buvo paskirtas dvigubai koduotas gydymas arba celekoksibu, arba placebo. IBLP medianos ir bendrojo išgyvenamumo (BI) laikotarpiai buvo trumpesni gydant XELIRI, palyginus su FOLFIRI (IBLP: 5,9 mėnesio, lyginant su 9,6 mėnesio; BI: 14,8 mėnesio, lyginant su 19,9 mėnesio), be to, XELIRI gydytiems pacientams dar buvo pernelyg dažnai stebėtas viduriavimas (XELIRI pogrupyje - 41 %, - FOLFIRI - 5,1 %).

Skof et al paskelbto klinikinio tyrimo metu pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba FOLFIRI, arba XELIRI. Bendrasis atsako dažnis XELIRI pogrupyje buvo 49 %, o FOLFIRI – 48 % ($p = 0,76$). Gydomo pabaigoje 37 % XELIRI ir 26 % FOLFIRI pogrupio pacientų jokių ligos įrodymų nenustatyta ($p = 0,56$). Abiejų gydymo schemų toksinis poveikis buvo panašus, išskyrus tai, kad neutropenija buvo dažnesnė FOLFIRI gydytiems pacientams.

Panaudojęs minėtų trijų klinikinių tyrimų rezultatus, Montagnani et al pateikė bendrąją randomizuotų klinikinių tyrimų analizę ir palygino FOLFIRI ir XELIRI gydymo schemas, taikytas mSTV gydymui. Ligos progresavimo rizikos reikšmingas sumažėjimas buvo susijęs su FOLFIRI (RS 0,76; 95 % PI: 0,62 - 0,95, $p < 0,01$), tokį rezultatą iš dalies lėmė blogas taikytos schemos XELIRI toleravimas.

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (Souglakos et al, 2012), kuriuo buvo palygintas FOLFIRI ir bevacizumabo derinys su XELIRI ir bevacizumabo deriniu, metu gauti duomenys jokių reikšmingų IBLP ar BI skirtumų tarp gydymo schemų neparodė. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba FOLFIRI ir bevacizumabo deriniu (A pogrupis, $n = 167$), arba XELIRI ir bevacizumabo deriniu (B pogrupis, $n = 166$). B pogrupyje taikytą gydymo schemą XELIRI sudarė kapecitabinas (po 1000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų) ir irinotekanas (250 mg/m² 1-ąją dieną). FOLFIRI-Bevacizumabo ir XELIRI-Bevacizumabo pogrupiuose, atitinkamai, išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) mediana buvo 10,0 ir 8,9 mėnesio, $p = 0,64$, bendrasis išgyvenamumas - 25,7 ir 27,5 mėnesio, $p = 0,55$, o atsako dažnis - 45,5 % ir 39,8 %, $p = 0,32$. XELIRI ir bevacizumabo deriniu gydytiems pacientams reikšmingai dažniau buvo pastebėtas viduriavimas, febrilinė neutropenija bei plaštakų ir pėdų odos reakcija, nei gydytiems FOLFIRI ir bevacizumabo deriniu pacientams, kuriems gydymo atidėjimo, dozės mažinimo ar gydymo nutraukimo atvejų buvo reikšmingai daugiau.

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, kontroliuoto II fazės klinikinio tyrimo (AIO KRK 0604) metu gauti duomenys pagrindžia kapecitabino skyrimą 2 savaites pradine 800 mg/m² doze kas 3 savaitės kartu su irinotekanu ir bevacizumabu kaip pirmaeilį gydymą metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams. 120 pacientų atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas modifikuota XELIRI schema, kurią sudarė kapecitabinas (po 800 mg/m² du kartus per parą dvi savaites, po to darant 7 dienų pertrauką), irinotekanas (200 mg/m² dozė sulašinant per 30 minučių 1-ąją dieną kas 3 savaitės) ir bevacizumabas (7,5 mg/kg sulašinant per 30 - 90 minučių 1-ąją dieną kas 3 savaitės). 127

pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas kapecitabino (po 1000 mg/m² du kartus per parą dvi savaites, po to darant 7 dienų pertrauką), oksaliplatinos (130 mg/m² dozę sulašinant per 2 valandas 1-ąją dieną kas 3 savaitės) ir bevacizumabo (7,5 mg/kg dozę sulašinant per 30 - 90 minučių 1-ąją dieną kas 3 savaitės) deriniu. Atsakas į gydymą, stebėtas po vidutiniškai 26,2 mėnesio trukmės tiriamosios populiacijos stebėsenos laikotarpio, yra pateiktas lentelėje žemiau.

9 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo AIO KRK veiksmingumo rezultatai

	XELOX + bevacizumabas (ITT: N = 127)	Modikuota XELIRI+ bevacizumabas (ITT: N = 120)	Rizikos santykis 95 % PI P reikšmė
Išgyvenamumas be ligos progresavimo po 6 mėnesių			
ITT	76 %	84 %	-
95 % PI	69 – 84 %	77 – 90 %	
Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana			
ITT	10,4 mėnesio	12,1 mėnesio	0,93
95% PI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 P = 0,30
Bendrojo išgyvenamumo mediana			
ITT	24,4 mėnesio	25,5 mėnesio	0,90
95 % PI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 P = 0,45

Metasatavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio kombinuotas antrojo pasirinkimo gydymas
 Daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo (NO16967) duomenys paremia metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio antraeilę terapiją kapecitabino ir oksaliplatinos deriniu. Šio tyrimo metu 627 metastazavusia gaubtinės ir tiesiosios žarnų karcinoma sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta pirmaeilė terapija irinotekanu ir fluoropirimidino darinio turinčiu režimu, buvo randomizuoti į grupes, kurių viena buvo gydoma XELOX, kita - FOLFOX-4 režimu. Apie XELOX ir FOLFOX-4 dozavimą (be placebo arba bevacizumabo) žiūrėkite 7 lentelę. Įrodyta, kad gydymas XELOX pagal į protokolą įtrauktų ir numatytų gydyti pacientų išgyvenimo iki ligos progresavimo trukmę nebuvo mažiau veiksmingas už gydymą FOLFOX-4 režimu (žr. 10 lentelę). Rezultatai rodo, kad atsižvelgiant į bendrą išgyvenimą XELOX poveikis yra lygiavertis FOLFOX-4 poveikiui (žr. 10 lentelę). Numatytų gydyti pacientų stebėjimo periodo mediana pirminių analizių metu buvo 2,1 metų; 10 lentelėje taip pat pateikti vėlesnių papildomų 6 mėnesių stebėjimo analizių duomenys.

10 lentelė Pagrindinių NO16967 tyrimo rezultatų analizė, rodanti ne mažesnę veiksmingumą

PIRMINĖ ANALIZĖ			
	XELOX (IPIP *: N=251; NGP **: N=313)	FOLFOX-4 (IPIP *: N = 252; NGP **: N= 314)	
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (95% PI)
Parametras: išgyvenimas iki ligos progresavimo			
IPIP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
NGP	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametras: bendras išgyvenimas			

IPIP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
NGP	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
PAPILDOMAS 6 MĖNESIŲ STEBĖJIMO PERIODAS			
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (95% PI)
Parametras: išgyvenimas iki ligos progresavimo			
IPIP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
NGP	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametras: bendras išgyvenimas			
IPIP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
NGP	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*IPIP=į protokolą įtraukti pacientai; **NGP=numatyti gydyti pacientai

Išplitęs skrandžio vėžys

Daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo, kai gydyti pacientai, sergantys išplitusiu skrandžio vėžiu, duomenys patvirtina, kad kapecitabiną galima vartoti kaip pirmojo pasirinkimo vaistą pacientams, sergantiems išplitusiu skrandžio vėžiu, gydyti (ML 17032). Šio klinikinio tyrimo metu 160 pacientų buvo atsitiktinai atrinkti gydyti kapecitabinu (po 1000 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, po to darant 7 dienų pertrauką) ir cisplatina (po 80 mg/m² kas 3 savaites, dozę sulašinant per 2 val.). 156 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti gydyti 5-FU (po 800 mg/m² per parą nepertraukiamos infuzijos būdu 1-5 savaitės dienomis 3 savaites) ir cisplatina (po 80 mg/m² kas 3 savaites, dozę sulašinant per 2 val. 1-mą dieną). Kapecitabino ir cisplatinos derinys veikia ne silpniau kaip 5-FU ir cisplatinos derinys, lyginant pagal išgyvenimą iki ligos progresavimo (rizikos santykis 0,81, esant 95% PI 0,63-1,04). Išgyvenimo iki ligos progresavimo mediana buvo 5,6 mėnesio (kapecitabinas+cisplatina) ir 5,0 mėnesiai (5-Fu+cisplatina). Išgyvenimo trukmės (bendro išgyvenimo) rizikos santykis buvo panašus į išgyvenimo iki ligos progresavimo rizikos santykį (rizikos santykis 0,85; 95% PI 0,64-1,13). Išgyvenimo trukmės mediana buvo 10,5 mėnesio (kapecitabinas+cisplatina) ir 9,3 mėnesio (5-Fu+cisplatina).

Randomizuoto, daugiacentrio, III fazės tyrimo duomenys, kai lygintas kapecitabino ir 5-FU, taip pat oksaliplatinos ir cisplatinos poveikis sergantiems progresuojančiu skrandžio vėžiu pacientams, patvirtina, kad kapecitabinas vartotinas kaip pirmos eilės priemonė progresuojančiam skrandžio vėžiui gydyti (REAL-2). Šio klinikinio bandymo metu 1002 pacientai pagal 2 x 2 faktorių projektą randomizuoti į vieną iš 4 toliau nurodytų grupių, gydomų:

- ECF: epirubicinu (po 50 mg/m² boliuso būdu 1-mą dieną kas 3 savaites), cisplatina (po 60 mg/m² sulašinant į veną per 2 valandas 1-mą dieną kas 3 savaites) ir 5-FU (po 200 mg/m² kasdien nepertraukiamos infuzijos būdu per centrinę liniją);
- ECX: epirubicinu (po 50 mg/m² boliuso būdu 1-mą dieną kas 3 savaites), cisplatiną (po 60 mg/m² sulašinant į veną per 2 valandas 1-mą dieną kas 3 savaites) ir kapecitabiną (po 625 mg/m² du kartus per parą, nedarant pertraukų);
- EOF: epirubicinu (po 50 mg/m² boliuso būdu 1-mą dieną kas 3 savaites), oksaliplatiną (po 130 mg/m² sulašinant į veną per 2 valandas 1-mą dieną kas 3 savaites) ir 5-FU (po 200 mg/m² kasdien nepertraukiamos infuzijos būdu per centrinę liniją);
- EOX: epirubicinu (po 50 mg/m² boliuso būdu 1-mą dieną kas 3 savaites), oksaliplatiną (po 130 mg/m² sulašinant į veną per 2 valandas 1-mą dieną kas 3 savaites) ir kapecitabiną (po 625 mg/m² du kartus per parą, nedarant pertraukų).

Į protokolą įtrauktų pacientų gydymo svarbiausio efektyvumo rodmenis analizė parodė, kad bendras išgyvenimas vartojant kapecitabino buvo ne trumpesnis negu gydant 5-FU turinčiais režimais (rizikos

santykis 0,86; 95% PI 0,8-0,99) ir vartojant oksaliplatinos – ne trumpesnis, negu gydant cisplatinos turinčiais režimais (rizikos santykis 0,92; 95% PI 0,80-1,1). Bendro išgyvenimo mediana gydant kapecitabino turinčiais režimais buvo 10,9 mėnesio, o gydant 5-FU turinčiais režimais – 9,6 mėnesio. Bendro išgyvenimo mediana gydant cisplatinos turinčiais režimais buvo 10 mėnesių ir 10,4 mėnesio, kai gydyta oksaliplatinos turinčiais režimais.

Progresuojančiam skrandžio vėžiui gydyti kapecitabinas taip pat buvo vartojamas kartu su oksaliplatina. Tyrimai, atlikti taikant kapecitabino monoterapiją, rodo, kad kapecitabinas veikia aktyviai gydant progresuojančiu skrandžio vėžiu sergančius pacientus.

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų, taip pat progresavusio skrandžio vėžio gydymas: metaanalizė Šešių klinikinių tyrimų (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) metaanalizės duomenys paremia skrandžio ir žarnyno vėžio monoterapijos ir kombinuoto gydymo metu 5-FU keitimą kapecitabinu. Visa analizė apima 3097 pacientus, gydytus kapecitabiną turinčiu režimu ir 3074 pacientus, gydytus 5-FU turinčiu režimu. Kapecitabiną turinčiu režimu gydytų pacientų bendro išgyvenimo laiko mediana buvo 703 dienos (95% PI 671; 745), gydytų 5-FU turinčiu režimu - 683 dienos (95% PI 646; 715). Bendro išgyvenimo rizikos santykis buvo 0,94 (95% PI 0,89; 1,00, $p = 0,0489$). Jis rodo, kad gydymas kapecitabino turinčiu režimu yra ne mažiau veiksmingas nei gydymas 5-FU turinčiu režimu.

Krūties vėžys

Kombinuotas vietiškai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio gydymas kapecitabinu ir docetakseliu Vieno daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo duomenys patvirtino, kad kapecitabinas, derinama su docetakseliu, tinka sergantiems vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu pacientams gydyti, po to, kai citotoksinė chemoterapija, įskaitant gydymą antraciklinu, buvo nesėkminga. Šio tyrimo metu atsitiktinai atrinkti 255 pacientai, kurie buvo gydyti kapecitabinu (po 1250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, paskui daryta 1 savaitės pertrauka, ir docetakseliu – po 75 mg/m², sulašinant jo dozę į veną per 1 valandą kas 3 savaites). 256 pacientai atsitiktinai atrinkti gydyti vien docetakseliu (po 100 mg/m² vaisto, kuris per 1 valandą buvo sulašinamas į veną kas trečią savaitę). Išgyvenimo trukmė buvo ilgesnė, kai gydyta kapecitabino ir docetakselio deriniu ($p=0,0126$). Vidutinė išgyvenimo trukmė buvo 442 dienos (kapecitabinas + docetakselis) ir 352 dienos (gydyta vien docetakseliu). Visų randomizuotų pacientų bendras objektyvaus atsako dažnis (tyrėjų vertinimu) buvo 41,6 % (kapecitabinas + docetakselis), ir 29,7 % (vien docetakselis); $p=0,0058$. Vartojant kapecitabino + docetakselio derinį, liga pradėjo progresuoti vėliau ($p<0,0001$). Vidutinė trukmė iki ligos progresavimo buvo 186 dienos (kapecitabinas + docetakselis), palyginti su 128 dienomis (vien docetakselis).

Kapecitabino monoterapija po nesėkmingos chemoterapijos taksanų, antraciklinų turinčiais deriniais, taip pat kai gydymas antraciklinu neskirtinas Dviejų daugiacentrių II fazės klinikinių tyrimų duomenys patvirtina, kad vien kapecitabinu galima gydyti pacientus po nesėkmingos taksanų ir antraciklino turinčios chemoterapijos ar tuos pacientus, kuriems tolesnis gydymas antraciklinu neskirtinas. Šių tyrimų metu iš viso kapecitabinu gydyti (po 1250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, po to darant 1 savaitės pertrauką) 236 pacientai. Bendri objektyvaus atsako dažniai (tyrėjų vertinimu) buvo 20 % (pirmasis tyrimas) ir 25 % (antrasis tyrimas). Vidutinė trukmė iki ligos progresavimo buvo 93 ir 98 dienos. Vidutinė išgyvenimo trukmė buvo 384 ir 373 dienos.

Visų indikacijų atvejais

14 klinikinių tyrimų, kurių metu pagal daugiariopas indikacijas (gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų, skrandžio ir krūties vėžys) gydyta daugiau nei 4700 pacientų taikant kapecitabino monoterapiją arba gydymą kapecitabinu derinant su įvairiais chemoterapijos režimais, duomenų tarpinė analizė parodė, kad kapecitabiną vartojančių pacientų, kuriems pasireiškė plaštakų-pėdų sindromas (PPS), bendras išgyvenimas truko ilgiau negu pacientų, kuriems PPS neatsirado: atitinkamai išgyvenimo

mediana buvo 1100 dienų (95 % PI 1007;1200) ir 691 diena (95 % PI 638;754); rizikos santykis 0,61(95 % PI 0,56-0,66).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra kapecitabino, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais, duomenis gaubtinės ir tiesiosios žarnų adenokarcinomos, skrandžio adenokarcinomos ir krūties adenokarcinomos indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kapecitabino farmakokinetika vertinta skiriant po 502-3514 mg/m² per parą dozes. 1 ir 14 dienomis atlikti kapecitabino, 5'-dezoksi-5-fluorocitidino (5'-DFCR) ir 5'-dezoksi-fluorouridino (5'-DFUR) matavimų duomenys buvo panašūs. 5-FU AUC 14 dieną buvo 30-35 % didesnis. Dėl aktyvaus metabolito netiesinės farmakokinetikos sisteminė ekspozicija 5-fluorouracilui sumažėjo daugiau negu sumažinama kapecitabino dozė.

Rezorbicija

Išgertas kapecitabinas greitai ir ekstensyviai rezorbuojamas, po to ekstensyviai virsta metabolitais – 5'-DFCR ir 5'-DFUR. Vartojant kartu su maistu, kapecitabino rezorbicija vyksta lėčiau, bet tai tik šiek tiek paveikia 5'-DFUR ir vėlesnio metabolito 5-FU AUC. Vartojant po valgio 1250 mg/m² dozę, 14-tą dieną kapecitabino, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5'-FU ir FBAL didžiausios koncentracijos (C_{max} µg/ml) plazmoje atitinkamai buvo 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 ir 5,46. Laikas, per kurį susidarė didžiausios koncentracijos (T_{max} valandomis), buvo 1,50, 2,00, 2,00 ir 3,34. AUC_{0-∞} reikšmės µg•val/ml buvo 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 ir 36,3.

Pasiskirstymas

Atliekant žmogaus plazmos tyrimus *in vitro* nustatyta, kad susijungusio su baltymais, daugiausia albuminiais, kapecitabino, 5'-DFCR, 5'-DFUR ir 5-FU yra 54 %, 10 %, 62 % ir 10 %.

Biotransformacija

Pirmiausia, veikiant kepenų karboksilesterazei, kapecitabinas metabolizuojamas į 5'-DFCR, vėliau, veikiant citidindezaminazei, kurios daugiausia yra kepenyse ir navikų audiniuose, jis paverčiamas 5'-DFUR. Toliau 5'-DFUR katalitiškai aktyvina timidinfosforilazę (ThyPase). Katalizuojančių fermentų aptinkama ne tik navikų audiniuose, bet taip pat ir normaliuose audiniuose, nors ir mažesnėmis koncentracijomis. Vykstant vėlesnei fermentinei kapecitabino biotransformacijai į 5-FU, pastarojo koncentracija navikų audiniuose padidėja. Gaubtinės ir tiesiosios žarnų navikų atveju didžiausia 5-FU dalis susikaupia naviko stromos ląstelėse. Sergantiems gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu pacientams išgėrus kapecitabino, 5-FU koncentracijos gaubtinės ir tiesiosios žarnų naviko ir gretimuose audiniuose santykis buvo 3,2 (svyravo nuo 0,9 iki 8,0). 5-FU koncentracijos santykis navike ir plazmoje buvo 21,4 (svyravo nuo 3,9 iki 59,9; n=8), tuo tarpu santykis tarp koncentracijų sveikuose audiniuose ir plazmoje buvo 8,9 (svyravo nuo 3,0 iki 25,8; n=8). Matuojant timidinfosforilazės aktyvumą nustatyta, kad jis 4 kartus didesnis pirminiame gaubtinės ir tiesiosios žarnų navike nei gretimuose normaliuose audiniuose. Imunohistocheminiais tyrimais nustatyta, kad timidinfosforilazės didžioji dalis aptinkama naviko stromos ląstelėse.

5-FU, veikiant fermentui dihidropirimidindehidrogenazei (DPD), toliau katabolizuojamas į daug mažiau toksišką dihidro-5-fluorouracilį (FUH₂). Dihidropirimidinazei skaldant pirimidino žiedą, susidaro 5-fluoro-ureidopropiono rūgštis (FUPR). Galų gale β-ureidopropionazė skaldo FUPR ir susidaro α-fluoro-β-alaninas (FBAL), kuris išsiskiria su šlapimu. Reakcijos greitį lemia dihidropirimidindehidrogenazės (DPD) aktyvumas. DPD stoka gali sustiprinti toksinį kapecitabino poveikį (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Eliminacija

Kapecitabino, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ir FBAL pusinės eliminacijos (t_{1/2} valandomis) periodai atitinkamai buvo 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 ir 3,23. Kapecitabinas ir jo metabolitai daugiausia pašalinami su

šlapimu; šlapime aptinkama 95,5 % suvartotos kapecitabino dozės. Labai maža dalis (2,6 %) pasišalina su išmatomis. Pagrindinis su šlapimu išsiskiriantis metabolitas yra FBAL, kuris sudaro 57 % suvartotos dozės. Apie 3 % suvartotos vaisto dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Gydymas vaistų deriniu

I fazės tyrimai, kurių metu buvo vertintas kapecitabino poveikis docetakselio arba paklitakselio farmakokinetikai ir atvirkščiai, parodė, kad kapecitabinas docetakselio ar paklitakselio farmakokinetikos (C_{max} ir AUC) neveikia, o docetakselis ar paklitakselis neveikia 5'-DFUR farmakokinetikos.

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Atlikta pacientų specialių grupių farmakokinetikos analizė, kai 505 pacientai, sergantys gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, gydyti kapecitabinu, skiriant po 1250 mg/m² du kartus per parą. Lytis, metastazių kepenyse prieš gydymą buvimas ar nebuvimas, Karnofsky fizinio aktyvumo būklė, bendrasis bilirubinas, serumo albuminai, ASAT ir ALAT aktyvumas statistiškai reikšmingo poveikio 5'-DFUR, 5-FU ir FBAL farmakokinetikai neturėjo.

Pacientai, kurių kepenų funkcija dėl metastazių kepenyse pablogėjusi: farmakokinetinio tyrimo duomenimis, pacientams, kurie serga vėžiu ir kurių kepenų funkcija dėl metastazių šiek tiek ar vidutiniškai pablogėjusi, kapecitabino biologinis įsisavinimas ir organizmo ekspozicija 5-fluorouraciliui, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija nepažeista, gali padidėti. Farmakokinetikos duomenų, kai pacientų kepenų funkcija sunkiai sutrikusi, nėra.

Pacientai, kurių inkstų funkcija pablogėjusi: farmakokinetinio tyrimo duomenimis, kai vėžiu sergančių pacientų inkstų funkcija buvo įvairiai (nuo menko iki ryškaus pablogėjimo) sutrikusi, kreatinino klirensa poveikio nepakitusio vaisto ir 5-FU farmakokinetikai nepastebėta. Buvo nustatyta, kad kreatinino klirensas turėjo įtakos sisteminei ekspozicijai 5'-DFUR (kai kreatinino klirensas sumažėjo 50 %, jo AUC padidėjo 35 %) ir FBAL (kai kreatinino klirensas sumažėjo 50 %, jo AUC padidėjo 114 %). FBAL – tai metabolitas, nepasižymintis antiproliferaciniu aktyvumu.

Pagyvenę pacientai: specialių grupių farmakokinetikos analizės duomenimis, kai buvo tiriami įvairaus amžiaus (nuo 27 iki 86 metų) pacientai, tarp jų 234 (46 %) 65 metų ar vyresni, nustatyta, kad amžius 5'-DFUR ir 5-FU farmakokinetikai įtakos neturėjo. FBAL AUC, ilgėjant amžiui, didėjo (kai amžius pailgėjo 20%, FBAL AUC padidėjo 15 %). Panašu, kad šis padidėjimas susijęs su pakitusia inkstų funkcija.

Etniniai veiksniai: kai gerta po 825 mg/m² kapecitabino du kartus per parą 14 dienų, pacientų japonų (n=18) kapecitabino C_{max} buvo apie 36 % mažesnė ir AUC 24 % mažesnis negu baltųjų pacientų (n=22). Pacientų japonų FBAL C_{max} taip pat buvo apie 25 % mažesnė ir AUC 34 % mažesnis negu baltųjų pacientų. Šių skirtumų klinikinė reikšmė nežinoma. Pacientų ekspozicijos kitiems metabolitams (5'-DFCR, 5'-DFUR ir 5-FU) reikšmingų skirtumų nebuvo.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiškumo tyrimų metu kasdien duodant *per os* kartotines kapecitabino dozes beždžionėms pavianams ir pelėms, išryškėjo tipinis fluoropirimidinams toksinis poveikis virškinimo traktui, limfoidiniam audiniui ir kraujodaros sistemai. Šis toksinis poveikis buvo grįžtamas. Pastebėtas toksinis kapecitabino poveikis odai, apibūdinamas kaip degeneraciniai/regresiniai pokyčiai. Kapecitabinas neturėjo toksinio poveikio kepenims ir CNS. Toksinis poveikis širdžiai (pvz., pailgėjęs PR ir QT intervalas) nustatytas beždžionėms pavianams po intraveninės injekcijos (100 mg/kg), bet neatsirado kartotinai duodant vaisto gerti (po 1379 mg/m² per parą).

Dvejų metų kancerogeniškumo tyrimas su pelėmis kancerogeninio kapecitabino poveikio neatskleidė.

Įprastų poveikio vaisingumui tyrimų metu pastebėta, kad gaunančių kapecitabino pelių patelių vaisingumas pablogėjo; tačiau nebeduodant vaisto šis poveikis išnyko. Be to, 13 savaičių tyrimo metu

pastebėta, kad atsirado atrofinių ir degeneracinių pokyčių pelių patinų reprodukcijos organuose; tačiau nebeduodant vaisto šis poveikis išnyko (žr. 4.6 skyrių).

Embriotoksiškumo ir teratogeniškumo tyrimų su pelėmis metu nustatyta nuo dozės priklausanti padidėjusi vaisiaus rezorbcija ir sustiprėjęs teratogeninis poveikis. Duodant dideles dozes beždžionėms, pastebėta persileidimų ir gemalo žūčių, bet teratogeninio poveikio nenustatyta.

Kapecitabinas *in vitro* neveikė mutageniškai bakterijų (Ames mėginys) ar žinduolių ląstelių (kininio žiurkėno V79/HPRT genų mutacijos mėginys). Tačiau, panašiai kaip ir kiti nukleozidų analogai (pvz., 5-FU), kapecitabinas klastogeniškai veikė žmogaus limfocitus (*in vitro*), taip pat buvo teigiamas pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių mėginys (*in vivo*).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Capecitabine Accord 150 mg ir 500 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolys

Bevandenė laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozė (E5)
Magnio stearatas.

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (6cps)
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės branduolys

Bevandenė laktozė
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska
Hipromeliozė (E5)
Magnio stearatas.

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (6 cps)
Talkas
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Aliuminio/aliuminio arba PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 30, 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių.

Kiekvienoje pakuotėje yra 30, 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių.

PVC/PVDC/aliuminio perforuota vienadozė lizdinė plokštelė, kurioje yra 30, 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių.

Kiekvienoje pakuotėje yra 30 x 1, 60 x 1 arba 120 x 1 plėvele dengtą tabletę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikia laikytis saugaus citotoksinių vaistinių preparatų tvarkymo procedūrų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta: 2012 m. balandžio 20 d.
Lapelis pastarąjį kartą atnaujintas: 2017 m. sausio 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Naujausią išsamią informaciją apie šį preparatą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomińska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Capecitabine Accord 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kapecitabinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
120 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės
Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/762/001
EU/1/12/762/002
EU/1/12/762/003
EU/1/12/762/004
EU/1/12/762/005
EU/1/12/762/006
EU/1/12/762/019
EU/1/12/762/020
EU/1/12/762/021

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Capecitabine Accord 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Capecitabine Accord 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kapecitabinas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės
Kapecitabinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg kapecitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
120 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės
Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/762/007
EU/1/12/762/008
EU/1/12/762/009
EU/1/12/762/010
EU/1/12/762/011
EU/1/12/762/012
EU/1/12/762/022
EU/1/12/762/023
EU/1/12/762/024

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Capecitabine Accord 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės
Kapecitabinas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Capecitabine Accord 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kapecitabinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
120 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės
Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Ispanija

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/762/013
EU/1/12/762/014
EU/1/12/762/015
EU/1/12/762/016
EU/1/12/762/017
EU/1/12/762/018
EU/1/12/762/025
EU/1/12/762/026
EU/1/12/762/027

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Capecitabine Accord 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Capecitabine Accord 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kapecitabinas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Capecitabine Accord 150 mg plėvele dengtos tabletės
Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės
Capecitabine Accord 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kapecitabinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką (žr. 4 skyrių).

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Capecitabine Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Capecitabine Accord
3. Kaip vartoti Capecitabine Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Capecitabine Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Capecitabine Accord ir kam jis vartojamas

Capecitabine Accord priklauso vadinamųjų citostatinių vaistų, stabdančių vėžio ląstelių augimą, grupei. Capecitabine Accord sudėtyje yra kapecitabino, kuris pats nėra citostatinis vaistas. Tik tuomet, kai įsisavinamas organizme (daugiau naviko nei normalių audinių), jis virsta aktyviu vaistu nuo vėžio.

Capecitabine Accord naudojamas gaubtinės žarnos, skrandžio, tiesiosios žarnos arba krūties vėžiui gydyti.

Be to, Capecitabine Accord naudojamas tam, kad chirurgiškai pašalinus naviką neatsirastų naujas gaubtinės žarnos vėžys.

Capecitabine Accord gali būti vartojamas kaip vienintelis vaistas arba kartu su kitais vaistais.

2. Kas žinotina prieš vartojant Capecitabine Accord

Capecitabine Accord vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kapecitabinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Būtinai pasakykite savo gydytojui, jei žinote, kad esate alergiški šiam vaistui ar pernelyg stipriai į jį reaguojate,
- jei jums anksčiau yra buvę sunkių reakcijų į gydymą fluoropirimidinu (vaistų nuo vėžio tokių kaip, fluorouracilas grupė),
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį,
- jei Jums yra labai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių arba kraujo plokštelių kiekis kraujyje (leukopenija, neutropenija arba trombocitopenija),
- jeigu Jums yra sunkių kepenų arba inkstų problemų,
- jeigu žinote, kad Jums nustatytas visiškas fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo nebuvimas (visiška DPD stoka)
- jeigu dabar esate gydoma(s) ar per paskutiniąsias 4 savaites Jus gydė brivudinu, kaip

sudedamąją herpes zoster (vėjaraupių ar juostinės pūslelinės) gydymo dalimi

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti Capecitabine Accord, jeigu:

- jeigu žinote, kad Jums yra dalinė fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) aktyvumo stoka,
- jeigu kuriam nors Jūsų šeimos nariui yra dalinė arba visiška fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka,
- sergate kepenų ar inkstų ligomis,
- sergate ar sirgote širdies ligomis (pavyzdžiui, nereguliarus širdies plakimas ar krūtinės, žandikaulio ir nugaros skausmas, atsirandantis dėl fizinio krūvio ir dėl kraujo pritekėjimo į širdį sutrikimų),
- sergate smegenų ligomis (pavyzdžiui, smegenis išplitusių vėžių) arba nervų pažeidimu (neuropatija),
- sutrikusi kalcio pusiausvyra (nustatoma atliekant kraujo tyrimą),
- sergate cukriniu diabetu,
- jei maistas ar vanduo negali išsilaikyti Jūsų kūne dėl stipraus pykinimo ir vėmimo,
- jūsų kraujyje yra per mažai arba per mažai jonų (elektrolito disbalansas, matomas iš testo)
- viduriuojate,
- esate netekęs arba netenkate vandens,
- jūsų kraujyje sutrikusi jonų pusiausvyra (elektrolitų disbalansas, nustatomas atliekant tyrimą),
- jeigu Jūs anksčiau turėjote akių sutrikimų, gali būti, kad reikės papildomai stebėti Jūsų akis,
- jeigu Jums pasireiškia sunki odos reakcija,

DPD stoka:

DPD stoka yra genetinė būklė, kuri paprastai nėra susijusi su sveikatos sutrikimais, nebent vartojote tam tikrų vaistų. Jeigu Jums yra DPD stoka ir vartojate Capecitabine Accord, Jums yra padidėjusi sunkaus šalutinio poveikio (nurodyto 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“) rizika. Prieš pradėdami gydymą, rekomenduojama iširti, ar Jums nėra DPD stokos. Jeigu Jums nėra šio fermento aktyvumo, Capecitabine Accord Jums vartoti negalima. Jeigu Jums yra sumažėjęs fermento aktyvumas (dalinė stoka), gydytojas gali skirti sumažintą dozę. Jeigu Jūsų DPD stokos tyrimo rezultatas yra neigiamas, vis tiek gali pasireikšti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis.

Vaikams ir paaugliams

Capecitabine Accord nėra skiriamas vaikams ir paaugliams. Neduokite Capecitabine Accord vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Capecitabine Accord

Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar ketinate vartoti kitų vaistų, prieš pradėdami gydytis apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui. Tai nepaprastai svarbu, nes tuo pat metu vartojant daugiau negu vieno vaisto, šių vaistų veikimas gali sustiprėti arba susilpnėti.

Jums negalima vartoti brivudino (antivirusinio vaisto juosiančiosios pūslelinės ar vėjaraupių gydymui) tuo pačiu metu vartojant kapecitabiną (įskaitant pertauką tarp gydymo, kada nevartojate kapecitabino tablečių).

Jeigu Jūs vartojate bivudiną, turite daryti 4 savaitių pertrauką po gydymo pabaigos ir tada pradėti vartoti kapecitabiną. Taip pat žiūrėkite skyrių „Capecitabine Accord vartoti negalima“.

Be to, būkite ypač atsargūs, jei vartojate kurių nors iš šių vaistų:

- vaistų nuo podagros (alopurinolio),
- kraują skystinančių vaistų (kumarino, varfarino),
- vaistų nuo traukulių arba drebulio (fenitoino),
- vaistų nuo vėžio (interferoną alfa),
- Jums taikomas spindulinis gydymas ir vartojate tam tikrų vaistų vėžio gydymui (folino rūgšties, oksalipatinos, bevacizumabo, cisplatinos, irinotekano),
- vaistų, naudojamų folio rūgšties trūkumui gydyti.

Capecitabine Accord vartojimas su maistu ir gėrimais

Capecitabine Accord tabletes reikia praryti ne vėliau kaip per 30 minučių, baigus valgyti.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia ar manote, kad taip galėtų būti, Capecitabine Accord vartoti negalima.

Kūdikį žindyti draudžiama vartojant Capecitabine Accord ir dar 2 savaites po paskutiniosios jo dozės.

Jeigu esate moteris, kuri galėtų pastoti, gydymo Capecitabine Accord metu ir dar 6 mėnesius po paskutiniosios jo dozės turite naudoti veiksmingą kontracepciją.

Jeigu esate pacientas vyras, o Jūsų partnerė moteris galėtų pastoti, veiksminga kontracepcija turite naudotis gydymo Capecitabine Accord metu ir dar 3 mėnesius po paskutiniosios jo dozės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nuo Capecitabine Accord Jus gali apimti svaigulys, varginti šleikštulys ar nuovargis. Todėl įmanoma, kad Capecitabine Accord galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Nevairuokite, jei jums svaigsta galva, pykina arba jaučiatės pavargę po šių vaistų gėrimo.

Capecitabine Accord sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūs netoleruojate kai kurių cukrų, prieš vartodami šio vaisto pasitarkite su gydytoju.

3. Kaip vartoti Capecitabine Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Capecitabine Accord gali skirti tik gydymo priešvėžiniais vaistais patirties turintis gydytojas.

Gydytojas paskirs *Jums* tinkamą dozę ir gydymo režimą. Capecitabine Accord dozė priklauso nuo Jūsų kūno paviršiaus ploto. Jis apskaičiuojamas pagal Jūsų ūgį ir svorį. Įprastinė dozė suaugusiesiems yra 1250 mg/m² kūno paviršiaus ploto; ji geriama du kartus per parą (rytą ir vakare). Pateikiami du pavyzdžiai. Asmuo, kurio kūno svoris – 64 kg, ūgis – 1,64 m ir apskaičiuotas kūno paviršiaus plotas yra 1,7 m², turi gerti 4 tabletes po 500 mg ir 1 tabletę po 150 mg du kartus per parą. Asmuo, kurio kūno svoris – 80 kg, ūgis – 1,80 m ir apskaičiuotas kūno paviršiaus plotas yra 2,00 m², turi gerti 5 tabletes po 500 mg du kartus per parą.

Gydytojas pasakys Jums kokią vaisto dozę reikia vartoti, kada ir kiek laiko reikės vartoti.

Jūsų gydytojas parinks kiekvienai dozei reikiamą tablečių po 150 mg ir 500 mg derinį.

- Gerkite tabletes **iš ryto ir vakare**, kaip nurodė gydytojas.
- Išgerkite neperlaužtas tabletes su vandeniu per **30 minučių, kai baigiate valgyti** (pusryčius ir vakarienę). **Tablečių nesmulkinkite arba nelaužykite. Jeigu negalite praryti visos Capecitabine Accord tabletės, pasakykite apie tai savo sveikatos priežiūros specialistui.**
- Svarbu, kad visus vaistus vartotumėte taip, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

Capecitabine Accord tabletės paprastai geriamos 14 dienų, paskui daroma 7 dienų pertrauka (per kurią vaisto nevartojama). Šis 21 dienos laikotarpis yra vienas gydymo ciklas.

Vartojant kartu su kitais vaistais, įprastinė dozė gali būti mažesnė nei 1250 mg/m² kūno paviršiaus ploto ir Jums gali prireikti vartoti tabletes skirtingą laikotarpį (pvz., kiekvieną dieną be pertraukų).

Ką daryti pavartojus per didelę Capecitabine Accord dozę?

Jeigu pavartojote per didelę **Capecitabine Accord dozę**, nedelsdami kreipkitės į gydytoją prieš vartodami kitą dozę.

Jei pavartojote kapecitabino ženkliai daugiau negu reikėjo, Jums gali pasireikšti toliau išvardintas

šalutinis poveikis: pykinimas ar vėmimas, viduriavimas, žarnų ar burnos uždegimas arba išopėjimas, žarnyno arba skrandžio skausmas arba kraujavimas, kaulų čiulpų veiklos susilpnėjimas (tam tikrų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas). Jei Jums atsirado bent vienas iš šių simptomų nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Capecitabine Accord

Nebevertokite pamirštos dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Toliau gerkite vaisto visą laiką laikydamiesi nurodyto dozavimo grafiko bei pasitarkite su savo gydytoju.

Nustojus vartoti Capecitabine Accord

Nustojus vartoti kapecitabino, šalutinio poveikio nebūna. Tik tuomet, jei vartojate kumarinų grupės antikoagulantų (pvz., fenprokumoną) ir nustojate gerti kapecitabino, gydytojui kartais reikia pakeisti Jums skiriamo antikoagulianto dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nedelsdami **NUSTOKITE** vartoti Capecitabine Accord ir kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda bet kuris šių simptomų:

- **viduriavimas** – jei tuštinimasis, palyginti su normaliu, kasdien padažnėjo 4 kartais ar daugiau arba viduriuojate naktį,
- **vėmimas** – jei vemiate dažniau negu kartą per 24 valandas,
- **pykinimas** – jei netekote apetito ir kasdien suvalgote daug mažiau negu paprastai,
- **stomatitas** – jei Jums skauda burnos ertmę ir (arba) gerklę, ji parausta, paburksta ar joje atsiranda opų,
- **plaštakų ir pėdų odos reakcija** – jei ima skaudėti, tinsta, parausta plaštakos ir (arba) pėdos ar jose pasireiškia dilgčiojimo pojūtis,
- **karščiavimas** – jei Jūsų kūno temperatūra pakilo iki 38 °C ar daugiau,
- **infekcija** – jei atsirado bakterijų, virusų ar kitų mikroorganizmų sukeltos infekcinės ligos požymių,
- **krūtinės skausmas** – jei pradeda skaudėti centrinę krūtinės dalį, ypač fizinio krūvio metu.
- **Stevens-Johnson sindromas:** jeigu Jums atsiranda skausmingas raudonas ar rausvas išbėrimas, kuris plinta ir pūslėjasi, ir (arba) kitų pažeidimų, pradedančių rodytis gleivinėje (pvz. burnoje ir lūpose), ypač jei anksčiau buvo padidėjęs jautrumas šviesai, kvėpavimo sistemos infekcijų (pvz. bronchitas) ir (ar) karščiavimas.
- **DPD stoka.** Jeigu Jums yra nustatyta DPD stoka, ūminio anksti prasidedančio toksinio poveikio ar sunkių, gyvybei pavojingų ar mirtinų nepageidaujamų reakcijų į Capecitabine Accord (tokių kaip stomatitas, gleivinės uždegimas, viduriavimas, neutropenija ar toksinis poveikis nervų sistemai) pavojus yra didesnis.
 - Angioedema. Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų, nes jums gali reikti skubios medicininės pagalbos: daugiausia veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, dėl kurio sunku nuryti ar kvėpuoti, niežulys ir bėrimas. Tai gali būti angioedemos požymis.

Jeigu šie šalutiniai reiškiniai pastebimi anksti, nebevertojant vaisto jie paprastai išnyksta per 2-3 dienas. Tačiau jei šie šalutiniai reiškiniai juntami ir toliau, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Gydytojas gali Jums nurodyti vėl vartoti vaistą mažesnėmis dozėmis.

Jeigu gydymo pirmojo ciklo metu pasireiškia sunkus stomatitas (pūslelės burnoje ir (arba) gerklėje), gleivinės uždegimas, viduriavimas, neutropenija (padidėjusi infekcijų rizika) arba neurotoksinis poveikis, tai gali būti susiję su DPD stoka (žr. 2 skyrių, Įspėjimai ir atsargumo priemonės).

Dėl rankų ir pėdų odos reakcijos galite netekti pirštų atspaudų, o tai gali turėti įtakos jūsų tapatybės pagal pirštų atspaudus patvirtinimui.

Be anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių vartojant vien tik kapecitabino, labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti daugiau negu 1 žmogui iš 10, yra:

- pilvo skausmas,
- bėrimas, odos sausėjimas ar niežulys,
- nuovargis,
- apetito netekimas (anoreksija).

Šis šalutinis poveikis gali pasunkėti; dėl to svarbu, kad tik pajutę atsiradusį šalutinį poveikį, **visada nedelsdami kreiptumėtės į savo gydytoją**. Jūsų gydytojas gali nurodyti Jums sumažinti dozę ir (arba) laikinai Capecitabine Accord nebevartoti. Tai padės sumažinti tikimybę, kad šalutinis poveikis bus juntamas toliau ar pasunkės.

Kiti šalutiniai poveikiai yra:

Dažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs baltųjų ar raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (matomas iš laboratorinių tyrimų),
- vandens netekimas, svorio netekimas,
- nemiga (insomnija), depresija,
- galvos skausmas, mieguistumas, galvos svaigimas, neįprastas jutimas odoje (nejautra arba adatėlių badymas), skonio pokyčiai,
- akių sudirginimas, sustiprėjęs ašarojimas, paraudę akys (konjunktyvitas),
- venų uždegimas (tromboflebitas),
- dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys, sloga,
- pūslelinė ir kita pūslelinės infekcija,
- plaučių arba kvėpavimo sistemos infekcijos (pvz., plaučių uždegimas arba bronchitas),
- kraujavimas iš žarnyno, vidurių užkietėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, nevirškinimas, padidėjęs dujų šalinimasis iš žarnyno, burnos sausmė,
- odos bėrimas, plikimas (alopecija), odos paraudimas, odos sausumas, niežulys (pruritas), odos spalvos pokytis, odos lupimasis, odos uždegimas, nagų pažeidimas,
- sąnarių, galūnių, krūtinės arba nugaros skausmas,
- karščiavimas, galūnių patinimas, pablogėjusi savijauta,
- kepenų veiklos sutrikimai (nustatomi atliekant kraujo tyrimus) ir padidėjęs bilirubino (išskiriamo kepenų) kiekis kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti 1 iš 100 žmonių):

- kraujo infekcija, šlapimo takų infekcija, odos infekcija, nosies ir ryklės infekcijos, grybelių sukeltos infekcijos (įskaitant burnos), gripas, gastroenteritas, dantų pūlinys,
- gumbai po oda (limpoma),
- kraujo ląstelių kiekio, įskaitant kraujo plokšteles, sumažėjimas, kraujo suskystėjimas (matomas iš kraujo tyrimo),
- alergija,
- diabetas, kalio kiekio sumažėjimas kraujyje, nepakankama mityba, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje,
- sumišimo būseną, panikos priepuoliai, prislėgta nuotaika, sumažėjęs lytinis potraukis,
- kalbos sutrikimas, sutrikusi atmintis, judesių koordinacijos nebuvimas, lygsvaros sutrikimai, apalpimas, nervų pažeidimas (neuropatija) ir jutimo sutrikimai,
- miglotas arba dvigubas matymas,
- galvos sukimasis (vertigo) ir ausies skausmas,
- nereguliarus širdies plakimas ir palpitacijos (aritmijos), krūtinės skausmas ir širdies smūgis (infarktas),
- kraujo krešulių susidarymas giliosiose venose, didelis arba mažas kraujo spaudimas, karščio pylimas, šaltos galūnės, violetinės dėmelės odoje,
- kraujo krešulių susidarymas plaučių venose (plaučių embolizmas), subliūškęs plautis,

- atsikosėjimas krauju, astma, dusulys esant įtampai,
- žarnų užsikimšimas, skysčio kaupimasis pilvo ertmėje, plonojo arba storajo žarnyno uždegimas, skrandžio arba stemplės uždegimas, apatinės pilvo dalies skausmas, diskomfortas pilvo srityje, rėmuo (maisto atpylimas iš skrandžio), kraujas išmatose,
- gelta (odos ir akių pageltimas),
- odos išopėjimai ir pūslės, odos reakcija į saulės šviesą, delnų paraudimas, veido patinimas arba skausmas,
- sąnarių patinimas arba sąstingis, kaulų skausmas, raumenų silpnumas arba sustandėjimas,
- skysčių susikaupimas inkstuose, padidėjęs šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas, kraujas šlapime, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (inkstų veiklos sutrikimo požymis),
- neįprastas kraujavimas iš makšties,
- patinimas (edema), drebulys ir šaltkrėtis.

Kai kurie šalutiniai poveikiai pasitaiko dažniau, kai capecitabinas naudojamas su kitais vaistais, vartojamais vėžio gydymui. Kiti šalutiniai poveikiai, galintys pasireikšti tokiu atveju, nurodyti žemiau.

Dažnas šalutinis poveikis (gali atsirasti 1 iš 10 žmonių):

- natrio, magnio arba kalcio kiekio sumažėjimas kraujyje, cukraus kiekio padidėjimas kraujyje,
- nervų skausmas,
- spengimas arba zvimbimas ausyse (tinitas), klausos netekimas,
- venų uždegimas,
- žagsulys, balso pokytis,
- skausmas arba pakitęs ar nenormalus jutimas burnoje, žandikaulio skausmas,
- prakaitavimas, prakaitavimas naktį,
- raumenų spazmai,
- pasunkėjęs šlapinanimasis, kraujas arba baltymas šlapime,
- mėlynė arba reakcija injekcijos vietoje (atsirandanti leidžiant vaistus tuo pačiu metu).

Retas šalutinis poveikis (gali atsirasti 1 iš 1000 žmonių):

- ašarų latako susiaurėjimas arba blokada (ašarų latako stenozė),
- kepenų nepakankamumas,
- uždegimas, sukeliantis tulžies išsiskyrimo sutrikimą arba užsikimšimą (cholestatinis hepatitas),
- tam tikri pokyčiai elektrokardiogramoje (QT pailgėjimas),
- tam tikri aritmijos tipai (įskaitant skilvelių virpėjimą, torsade de pointes ir bradikardiją),
- akies uždegimas, sukeliantis akies skausmą ir galimai regėjimo sutrikimą,
- dėl imuninės sistemos ligos išsivystęs odos uždegimas, pasireiškiantis raudonomis žvyneliais padengtomis dėmėmis,
- Angioedema (daugiausia veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, niežulys ir bėrimas).

Labai retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 10 000) yra:

- sunki odos reakcija, tokia kaip odos išbėrimas, išopėjimas ar pūslių susidarymas, kuris gali būti susijęs su opomis burnoje, nosyje, genitalijose, kojose ir akyse (raudonos ir patinusios akys).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Capecitabine Accord

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės
Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

PVC/PVDC/aluminio lizdinės plokštelės (perforuotos vienadozės)
Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nebereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Capecitabine Accord sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kapecitabinas
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg kapecitabino.
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės branduolys: bevandenė laktozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas.
 - Tabletės plėvelė:
 - 150 mg tabletės: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172), talkas.
 - 300 mg tabletės: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), talkas.
 - 500 mg tabletės: hipromeliozė, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), talkas.

Capecitabine Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Capecitabine Accord 150 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rausvai oranžinės spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, dengtos plėvele, 11,4 mm ilgio ir 5,3 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „150“, kita – lygi.

Capecitabine Accord 300 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, dengtos plėvele, 14,6 mm ilgio ir 6,7 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „300“, kita – lygi.

Capecitabine Accord 500 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvai oranžinės spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, dengtos plėvele, 15,9 mm ilgio ir 8,4 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „500“, kita – lygi.

Capecitabine Accord tiekiamas lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 30, 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių arba perforuotose vienadozėse lizdinėse plokštelėse, kurių pakuotėse yra 30 x 1, 60 x 1 arba 120 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,
Ispanija
Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Lenkija

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Naujausią išsamią informaciją apie šį vaistą galite rasti Europos vaistų agentūros (EMA) interneto svetainėje: <http://www.emea.europa.eu/>