

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Capecitabine Teva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Capecitabine Teva, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Capecitabine Teva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kapetsitabiini.

Capecitabine Teva, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg kapetsitabiini.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Capecitabine Teva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15,6 mg laktoosi.

Capecitabine Teva, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 52,0 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Capecitabine Teva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed kaksikkumerad heledat virsikuvärvi tabletid, 11,5 mm x 5,4 mm, mille ühel küljel on sisse pressitud „C“ ja teisel küljel „150“.

Capecitabine Teva 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed kaksikkumerad heledat virsikuvärvi tabletid, 16,0 mm x 8,5 mm, mille ühel küljel on sisse pressitud „C“ ja teisel küljel „500“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Capecitabine Teva on näidustatud:

- käärsoolevähi III staadiumi (Dukes'i skaala C) adjuvantravina operatsiooni järgselt (vt lõik 5.1).

- metastaatilise kolorektaalse vähi raviks (vt lõik 5.1).

- kauglearenenud maovähi esmavaliku raviks kombinatsioonis platinapreparaate sisaldava raviskeemiga (vt lõik 5.1).

- kombinatsioonis dotsetakseeliga (vt lõik 5.1) lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks juhul, kui tsütotoksiline keemiaravi pole andnud tulemust. Eelnenud ravi peab olema sisaldanud antratsükliini.

- monoteerapiana lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks, kui taksaane ja antratsükliini sisaldav keemiaravi pole andnud tulemust või kui pole näidustatud ravi jätkamine antratsükliiniga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Capecitabine Teva't tohib määrata ainult kasvajakavastase ravi kogemusega arst. Kõiki patsiente on soovitatav esimese ravitsükli ajal hoolikalt jälgida.

Haiguse progresseerumisel või talumatu toksilisuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada. Kapetsitabiini standardse ja vähendatud annuse arvestamine vastavalt kehapinna suurusele algannuste 1250 mg/m² ja 1000 mg/m² puhul on toodud vastavalt tabelites 1 ja 2.

Annustamine

Soovitatavad annused (vt lõik 5.1):

Monoteraapia

Käärsoole, kolorektaalne ja rinnavähk

Monoteraapiana kasutamisel on kapetsitabiini soovitatav algannus käärsoolevähi adjuvantravis, metastaatilise kolorektaalse vähi või lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi ravis 1250 mg/m² kehapinna kohta kaks korda päevas (hommikul ja õhtul, kokku 2500 mg/m² ööpäevas) 14 päeva, millele järgneb 7-päevane ravipaus. Käärsoolevähi III staadiumi adjuvantravi soovitatav kestus on kokku 6 kuud.

Kombinatsioonravi

Käärsoole-, kolorektaalne vähk ja maovähk

Kombinatsioonravina kasutamisel tuleb kapetsitabiini soovitatavat algannust vähendada 800...1000 mg/m²-ni, kui seda manustatakse kaks korda päevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravipaus, või 625 mg/m²-ni kaks korda päevas, kui seda manustatakse pidevalt (vt lõik 5.1). Kombinatsioonis irinotekaaniga (mida manustatakse annuses 200 mg/m² 1. päeval) on soovitatav algannus 800 mg/m², kui seda manustatakse kaks korda päevas 14 päeva vältel, millele järgneb 7-päevane ravipaus. Bevatsizumabi lisamine kombineeritud raviskeemi ei mõjuta kapetsitabiini algannust. Kapetsitabiini ja tsisplatiini kombinatsiooni saavatel patsientidel tuleb enne tsisplatiini manustamist alustada (juhindudes tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest) premedikatsiooni, et säilitada organismi piisav hüdratsioon ja tagada antiemeetiline ravi. Premedikatsiooni antiemeetikumidega vastavalt oksaliplatiini ravimi omaduste kokkuvõttele soovatakse kasutada patsientidel, kes saavad kapetsitabiini pluss oksaliplatiini kombinatsiooni. Käärsoolevähi III staadiumi adjuvantravi soovitatav kestus on 6 kuud.

Rinnavähk

Kombinatsioonis dotsetakseeliga on kapetsitabiini soovitatavaks algannuseks 1250 mg/m² kehapinna kohta kaks korda päevas 14 päeva vältel, millele järgneb 7-päevane ravipaus, ning dotsetakseeli manustatakse annuses 75 mg/m² kehapinna kohta ühetunnise veenisese infusioonina iga 3 nädala järel. Kombineeritud ravi saavatel patsientidel tuleks enne dotsetakseeli manustamist alustada (juhindudes dotsetakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest) premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, näiteks deksametasooniga.

Capecitabine Teva annuse arvestamine

Tabel 1 Standardse ja vähendatud annuse arvestamine vastavalt kehapinna suurusele Capecitabine algannuse 1250 mg/m² puhul

	Annus 1250 mg/m ² (kaks korda päevas)				
	Täisannus 1250 mg/m ²	150 mg tablettide ja/või 500 mg tablettide arv ühe manustamiskorra kohta (manustada hommikul ja õhtul)		Vähendatud annus (75%) 950 mg/m ²	Vähendatud annus (50%) 625 mg/m ²
Kehapindala (m ²)	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)	150 mg	500 mg	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	800
1,27...1,38	1650	1	3	1300	800
1,39...1,52	1800	2	3	1450	950
1,53...1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67...1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79...1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93...2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07...2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabel 2 Standardse ja vähendatud annuse arvestamine vastavalt kehapinna suurusele capecitabine algannuse 1000 mg/m² puhul

	Annus 1000 mg/m ² (kaks korda päevas)				
	Täisannus 1000 mg/m ²	150 mg tablettide ja/või 500 mg tablettide arv ühe manustamiskorra kohta (manustada hommikul ja õhtul)		Vähendatud annus (75%) 750 mg/m ²	Vähendatud annus (50%) 500 mg/m ²
Kehapindala (m ²)	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)	150 mg	500 mg	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27...1,38	1300	2	2	1000	600
1,39...1,52	1450	3	2	1100	750
1,53...1,66	1600	4	2	1200	800
1,67...1,78	1750	5	2	1300	800
1,79...1,92	1800	2	3	1400	900
1,93...2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07...2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Annuste kohandamine ravi ajal

Üldine

Kapetsitabiini manustamisega seotud toksilisust võib ravida sümptomaatiliselt ja/või annuse muutmisega (ravi katkestamine või annuse vähendamine). Kui annust vähendatakse, ei tohi seda enam hiljem suurendada. Kõrvaltoimete puhul, mis raviarsti hinnangul ei kujune tõenäoliselt tõsisteks või eluohtlikeks (nt alopeetsia, maitsetundlikkuse muutused, küünekahjustused), võib ravi jätkata annust

vähendamata või ravi katkestamata. Kapetsitabiini võtvaid patsiente tuleb informeerida vajadusest mõõdukate või raskete toksilisuse nähtude ilmnemisel kohe ravi katkestada. Toksilisuse tõttu ärajäänud kapetsitabiini annuseid ei asendata. Järgnevalt on toodud soovitatav annuse kohandamine toksilisuse ilmnemise korral:

Tabel 3 Capecitabine annuse vähendamise skeem (3-nädalane tsükkel või pidev ravi)

Toksilisuse astmed*	Annuse kohandamine selle ravitsükli ajal	Annuse kohandamine järgmiseks tsükliks/annus (% algannusest)
1. aste	Annus jääb samaks	Annus jääb samaks
•2. aste		
-esmakordne ilmnemine	Katkesta ravi kuni taandub astmeni 0...1	100%
-teistkordne ilmnemine		75%
-kolmas ilmnemine		50%
-neljas ilmnemine	Lõpeta ravi lõplikult	Ei ole asjakohane
•3. aste		
-esmakordne ilmnemine	Katkesta ravi kuni taandub astmeni 0...1	75%
-teistkordne ilmnemine		50%
-kolmas ilmnemine		Ei ole asjakohane
•4. aste		
-esmakordne ilmnemine	Lõpeta ravi lõplikult või kui arsti arvates on ravi jätkamine patsiendile parim, siis katkesta ravi kuni taandub astmeni 0...1	50%
-teistkordne ilmnemine	Lõpeta ravi lõplikult	Ei ole asjakohane

*Vastavalt Kanada Riikliku Vähiinstituudi kliiniliste uuringute grupi (NCIC CTG) üldise toksilisuse kriteeriumidele (1. versioon) või USA Riikliku Vähiinstituudi vähiravi hindamisprogrammi kõrvaltoimete terminoloogia üldistele kriteeriumidele (CTCAE) (versioon 4.0). Käe-jala sündroom ja hüperbilirubineemia vt lõik 4.4.

Hematoloogia

Kui patsiendil on enne ravi alustamist neutrofiilide arv $<1,5 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $<100 \times 10^9/l$, ei tohi kapetsitabiini manustada. Kui plaanivälised laborianalüüsid ravitsükli jooksul näitavad, et neutrofiilide arv langeb alla $1,0 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv alla $75 \times 10^9/l$, tuleb ravi kapetsitabiiniga lõpetada.

Annuse muutmine toksilisuse ilmnemisel, kui kapetsitabiini kasutatakse 3-nädalase tsükli kombinatsioonis teiste ravimitega

Toksilisuse ilmnemisel, kui kapetsitabiini kasutatakse 3-nädalase tsükli kombinatsioonis teiste ravimitega, peab kapetsitabiini annust muutma vastavalt tabelile 3 (eespool) ja teise ravimipreparaadi (teiste ravimipreparaatide) annust muutma vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele.

Kui ravitsükli alguses on vajalik kas kapetsitabiini või teis(t)e ravimi(te) manustamise edasi lükkamine, tuleb edasi lükata kõigi ravimite manustamine seniks, kuni on võimalik alustada ravi kõigi ravimitega samaaegselt.

Ravitsükli ajal raviarsti hinnangul kapetsitabiiniga mitteseotud toksilisuse ilmnemisel tuleb kapetsitabiini manustamist jätkata ning teise ravimi annust kohandada vastavalt selle ravimi omaduste kokkuvõttele.

Kui teis(t)e ravimi(te) manustamine tuleb lõplikult lõpetada, võib kapetsitabiinravi taasalustada, kui on täidetud kapetsitabiinravi taasalustamise nõuded.

See soovitus kehtib kõigi näidustuste ja kõigi patsientide erirühmade kohta.

Annuse muutmine toksilisuse ilmnemisel, kui kapetsitabiini kasutatakse pideva ravina kombinatsioonis teiste ravimitega

Kui kapetsitabiini kasutatakse pideva ravina kombinatsioonis teiste ravimitega, peab toksilisuse ilmnemisel kapetsitabiini annuseid muutma vastavalt tabelile 3 ja teis(t)e ravimi(te) annustamist muutma vastavalt ravimi(te) omaduste kokkuvõttele.

Annuste kohandamine patsientide erirühmadel

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmed puudulikud ning seetõttu pole välja töötatud annuste kohandamise soovitusi. Puudub informatsioon tsirroosist või hepatiidist tingitud maksakahjustuse kohta.

Neerukahjustus

Kapetsitabiin on vastunäidustatud raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min [Cockcroft ja Gault] baastasemel) patsientidel. Võrreldes üldpopulatsiooniga suureneb 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min baastasemel) patsientidel. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on algannuse 1250 mg/m² kehapiina kohta korral soovitatav annust vähendada 75%-ni algannusest. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole algannuse 1000 mg/m² kehapiina kohta annuse vähendamine vajalik. Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min baastasemel) patsientidel ei ole algannust vaja kohandada. Kui patsiendil tekivad ravi ajal 2., 3. või 4. astme kõrvaltoimed, on vajalik hoolikas jälgimine ning kohene ravi katkestamine ning sellele järgnevalt annuse kohandamine vastavalt tabelis 3 toodud juhtnööridele. Kui arvatud kreatiniini kliirens väheneb ravi ajal väärtuseni alla 30 ml/min, tuleb Capecitabine Teva-ravi lõpetada. Tabelis olevad annuste kohandamise soovitusel neerukahjustuse korral kehtivad nii monoterapia kui ka kombineeritud ravi kasutamisel (vt alalõik "Eakad" allpool).

Eakad

Kapetsitabiini monoterapia puhul ei ole vaja algannust muuta. Nooremate patsientidega võrreldes tekib üle 60-aastastel patsientidel sagedamini raviga seotud 3. või 4. astme raskeid kõrvaltoimeid. Kui kapetsitabiini kasutati kombinatsioonis teiste ravimitega, esines eakatel patsientidel (≥65 aasta) nooremate patsientidega võrreldes rohkem 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid, sealhulgas ravi katkestamist vajanud kõrvaltoimeid. Üle 60-aastaseid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida.

- *Kombinatsioonis dotsetakseeliga:* võrreldes nooremate patsientidega tekib üle 60-aastastel patsientidel sagedamini raviga seotud raskeid 3. või 4. astme või ravimist tingitud tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 5.1). 60-aastaste ja vanemate patsientide ravimisel on soovitatav langetada kapetsitabiini annust 75%-ni (950 mg/m² kaks korda päevas). Kui ≥ 60-aastastel patsientidel ei teki vähendatud kapetsitabiini algannuste ja dotsetakseeli kombineeritud manustamisel kõrvaltoimeid, võib kapetsitabiini annuseid ettevaatlikult tõsta kuni 1250 mg/m²-ni kaks korda päevas.

Lapsed

Puudub kapetsitabiini asjakohane kasutus lastel käärsoole-, pärasoole-, mao- ja rinnanäärmevähi näidustusel.

Manustamisviis

Capecitabine Teva tabletid tuleb alla neelata tervelt koos veega 30 minuti jooksul pärast sööki. Capecitabine Teva tablette ei tohi purustada ega tükeldada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või fluorouratsiili suhtes.
- Anamneesis rasked ja ootamatud kõrvaltoimed fluoropürimidiinravi ajal.
- Teadaolev täielik dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus (vt lõik 4.4).

- Rasedus ja imetamine.
- Raske leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeeniaga patsiendid.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min).
- Hiljutine või samaaegne ravi brivudiiniga (ravimite koostoime: vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Vastunäidustuste esinemisel mõne kombinatsioonravis kasutatava ravimi suhtes ei tohi seda ravimit kasutada.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Annust limiteerivad toksilised reaktsioonid

Annust limiteerivad toksilised reaktsioonid on kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, stomatiit ja käe-jala sündroom (käe-jala nahareaktsioon, palmoplantaarne erütrodüsesteesia). Enamus kõrvaltoimetest on pöörduvad ja ei nõua lõplikku ravi katkestamist, kuigi annuseid tuleb vähendada või ravi ajutiselt katkestada.

Kõhulahtisus

Raske kõhulahtisusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning dehüdreerumise korral alustada vedelikravi ja elektrolüütide asendamist. Kasutada võib standardseid kõhulahtisusevastaseid ravimeid (nt loperamiid). NCIC CTC 2. astme kõhulahtisus – iste sagenemine 4 kuni 6 korrani päevas või öised isted. 3. astme kõhulahtisus – iste sagenemine 7 kuni 9 korrani päevas või roojapidamatus ja malabsorptsioon. 4. astme kõhulahtisus – iste sagenemine ≥ 10 korrani päevas või verine kõhulahtisus või parenteraalse asendusravi vajadus. Vajadusel tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2).

Dehüdratsioon

Dehüdratsiooni teket tuleb vältida või tekkimisel koheselt ravida. Isutuse, asteenia, iivelduse, oksendamise või kõhulahtisusega patsiendid võivad kiiresti dehüdreeruda. Dehüdratsioon võib põhjustada ägedat neerupuudulikkust, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel või kapetsitabiini manustamisel koos teadaolevalt nefrotoksiliste ravimitega. Dehüdratsiooni tagajärjel tekkinud äge neerupuudulikkus võib lõppeda surmaga. 2. (või suurema) astme dehüdratsiooni tekkimisel tuleks kapetsitabiinravi otsekohe katkestada ja patsiendi seisund stabiliseerida. Ravi tohib jätkata alles pärast dehüdratsiooni korrigeerimist ja põhjuste ravimist või kontrolli alla saamist. Annuste kohandamised teha vastavalt põhjuseks olevale kõrvaltoimele vajaduse järgi (vt lõik 4.2).

Käe-jala sündroom

Käe-jala sündroom on tuntud ka kui käe-jala nahareaktsioon või palmoplantaarne erütrodüsesteesia või kemoteraapiast tingitud perifeersete kehaosade erüteem. 1. astme käe-jala sündroom – käte ja/või jalgade tuimus, düsesteesia/paresteesia, torkimine, valutu turse või erüteem ja/või ebamugavustunne, mis ei sega patsiendi tavalisi tegevusi. 2. astme käe-jala sündroom – käte ja/või jalgade valulik erüteem ja turse ja/või ebamugavustunne, mis segab patsiendi igapäevaseid tegevusi. 3. astme käe-jala sündroom – käte ja/või jalgade märg deskvamatsioon, haavandid, villid ja tugev valu ja/või tugev ebamugavustunne, mis segab täielikult patsiendi tööd või igapäevaseid tegevusi. Püsiv või raske (2. ja suurema raskusastme) käe-jala sündroom võib lõpuks viia sõrmejalgade kadumiseni, mis võib mõjutada patsiendi isiku tuvastamist. 2. või 3. astme käe-jala sündroomi tekkimisel tuleb kapetsitabiini manustamine koheselt katkestada kuni reaktsiooni kadumiseni või taandumiseni 1. astmele. 3. astme käe-jala sündroomi järgselt tuleb kapetsitabiini annuseid vähendada. Kapetsitabiini ja tsisplatiini kombineeritud ravi ajal ei soovitata kasutada B6-vitamiini (püridoksiini) käe-jala sündroomi sümptomaatiliseks või teiseseks profülaktiliseks raviks, kuna avaldatud andmete põhjal võib see vähendada tsisplatiini toimet. On tõendeid, et dekspentenool on efektiivne käe-jala sündroomi profülaktikas patsientidel, keda raviti kapetsitabiiniga.

Kardiotoksilisus

Fluoropürimidiin-raviga on seostatud kardiotoksilisust, sealhulgas müokardiinfarkti, stenokardiat, rütmihäireid, kardiogeenset šokki, äkksurma ja elektrokardiograafilisi muutusi (sh väga harvadel juhtudel QT-intervalli pikenemist). Need kõrvaltoimed võivad esineda sagedamini südame isheemiatõve anamneesiga patsientidel. Kapetsitabiinravi saanud patsientidel on tekkinud südame

rütmihäireid (sh vatsakeste fibrillatsioon, torsade de pointes ja bradükardia), stenokardiat, müokardiinfarkti, südamepuudulikkust ja kardiomiopaatiaid. Tõsise südamehaiguse, rütmihäirete ja stenokardia anamneesiga patsientide puhul on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.8).

Hüpo- või hüperkaltseemia

Kapetsitabiinravi ajal on teatatud hüpo- või hüperkaltseemia tekkest. Olemasoleva hüpo- või hüperkaltseemiaga patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kesk- või perifeerse närvisüsteemi haigused

Kesk- või perifeerse närvisüsteemi haigusega (nt ajumetastaasid või neuropaatia) patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Suhkurtõbi või elektrolüütide tasakaalu häired

Suhkurtõve ja elektrolüütide tasakaalu häiretega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, kuna need võivad kapetsitabiinravi ajal ägeneda.

Antikoagulantravi kumariini derivaatidega

Koostoimete uuringus tõsisis varfariini üksikannuste manustamisel S-varfariini keskmine AUC märkimisväärselt (+57%). Need tulemused viitavad koostoimele, mis on arvatavasti seletatav tsütokroom P450 2C9 isoensüümide süsteemi inhibeerimisega kapetsitabiini poolt. Samaaegselt kapetsitabiini ja suukaudseid kumariini derivaate manustavatel patsientidel tuleb tihti jälgida muutusi verehübimissüsteemis (INR või protrombiini aeg) ja teha vastavaid muutusi antikoaguleeriva ravimi annustes (vt lõik 4.5).

Brivudiin

Brivudiini ei tohi manustada koos kapetsitabiiniga. Selle koostoime tulemusena on teatatud surmaga lõppenud juhtudest. Brivudiiniga ravi lõpetamise ja kapetsitabiiniga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg. Ravi brivudiiniga võib alustada 24 tundi pärast kapetsitabiini viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Brivudiini juhusliku manustamise korral kapetsitabiini saavatele patsientidele tuleb raskendada efektiivseid meetmeid kapetsitabiini toksilisuse vähendamiseks. Soovitatav on kohene hospitaliseerimine. Kasutusele tuleb võtta kõik meetmeid süsteemsete infektsioonide ja dehüdratsiooni vältimiseks.

Maksakahjustus

Ohutust ja efektiivsust käsitlevate andmete puudumise tõttu maksakahjustusega patsientide kohta tuleb kapetsitabiini kasutamisel kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsiente hoolikalt jälgida, olenemata maksametastaaside olemasolust. Kapetsitabiini manustamine tuleb katkestada, kui tekib raviga seotud bilirubiini sisalduse suurenemine üle 3,0 x ULN või raviga seotud maksa aminotransferaaside (ALT, AST) aktiivsuse suurenemine üle 2,5 x ULN. Kapetsitabiini monoterapiat võib jätkata, kui bilirubiini väärtused langevad $\leq 3,0$ x ULN või maksa aminotransferaaside väärtused langevad $\leq 2,5$ x ULN.

Neerukahjustus

Võrreldes üldpopulatsiooniga suureneb mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientidel 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) defitsiit

DPD aktiivsus on määratlus, mis limiteerib 5-fluorouratsiili katabolismi (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus, on suurem fluoropüramiididega seotud toksilisuse risk, sh nt stomatiit, kõhulahtisus, limaskestade põletik, neutropeenia ja neurotoksilisus.

DPD puudulikkusega seotud toksilisus esineb tavaliselt pärast annuse suurendamist esimese ravitsükli ajal.

Täielik DPD puudulikkus

Täielik DPD puudulikkus on harvaesinev (0,01...0,5%-l euroopiidsel populatsioonil). Patsientidel, kellel esineb täielik DPD puudulikkus, on suur risk raske eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ja neid ei tohi Capecitabine Teva'iga ravida (vt lõik 4.3).

Osaline DPD puudulikkus

Osalist DPD puudulikkust esineb hinnanguliselt 3...9%-l euroopiidsel populatsioonil. Patsientidel, kellel esineb osaline DPD puudulikkus, on suurem risk raske või potentsiaalselt eluohtliku toksilisuse tekkeks. Toksilisuse ärahoidmiseks tuleb kaaluda ravi alustamist madalama annusega. DPD puudulikkust tuleb vaadelda kui parameetrit, millega tuleb arvestada annuse vähendamisel koos teiste tavameetmete kasutamisega. Annuse esialgne vähendamine võib mõjutada ravi tõhusust. Raske toksilisuse puudumisel võidakse järgmisi annuseid hoolika jälgimise korral suurendada.

DPD puudulikkuse testimine

Vaatamata eelnevate optimaalsete testimismeetodite ebakindlusele soovitatakse enne esmast Capecitabine Teva'iga ravi fenotüübi ja/või genotüübi testimist. Tuleb järgida kohaldatavaid kliinilisi juhendeid.

DPD puudulikkuse genotüübi iseloomustus

DPYD geeni ravieelne harvaesinevate mutatsioonide tuvastamine patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus.

Neli DPYD varianti (c.1905+1G>A [tuntud ka kui DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) võivad põhjustada DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku puudumist või vähenemist. Teised harvaesinevad variandid võivad olla samuti seotud raske või eluohtliku toksilisuse suurenenud riskiga.

DPYD geeni lookuses esinevad teatud homosügootsed või kombineeritud heterosügootsed mutatsioonid (nt nelja variandi kombinatsioonid koos vähemalt ühe alleeliga c.1905+1G>A või c.1679T>G) põhjustavad teadaolevalt DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku või peaaegu täielikku puudumist.

Patsientidel, kellel on teatud heterosügootsed DPYD variandid (sh c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 variandid), on suurenenud raske toksilisuse risk, kui neid ravitakse fluoropürimidiinidega.

Heterosügootse c.1905+1G>A genotüübi sagedus DPYD geenis on europiidsetel patsientidel ligikaudu 1%, 1,1% c.2846A>T jaoks, 2,6...6,3% c.1236G>A/HapB3 variantide jaoks ja 0,07...0,1% c.1679T>G jaoks.

Andmed nelja DPYD variandi sageduse kohta teistes populatsioonides, mitte europiidses populatsioonis, on piiratud. Käesolevalt nelja DPYD variandi (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) esinemine praktiliselt puudub Aafrika (-Ameerika) või Aasia päritoluga populatsioonides.

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustus

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustamiseks soovitatakse hinnata ravile eelneva endogeenosse DPD substraadi uratsiili (U) sisaldust vereplasmas.

Uratsiili ravieelsed suurenenud kontsentratsioonid on seotud suurenenud toksilisuse riskiga. Vaatamata ebamäärasele uratsiili sisaldusele, mis määratleb täieliku ja osalise DPD puudulikkuse, tuleb uratsiili sisaldust veres ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml pidada osalisele DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud suurenenud fluoropürimidiini toksilisuse riskiga. Uratsiili sisaldust veres ≥ 150 ng/ml tuleb pidada täielikule DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud eluohtliku või surmaga lõppeva fluoropürimidiini toksilisuse riskiga.

Silma komplikatsioonid

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida silma komplikatsioonide suhtes, nagu keratiit ja sarvkesta kahjustused, eriti kui neil on varem esinenud silma kahjustusi. Silma kahjustuste ravi tuleb alustada vastavalt kliinilisele näidustusele.

Masked nahareaktsioonid

Capecitabine Teva võib põhjustada raskeid nahareaktsioone, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilist epidermise nekrolüüsi. Capecitabine Teva kasutamine tuleb püsivalt lõpetada patsientidel, kellel tekib ravi ajal raske nahareaktsioon.

Capecitabine Teva tablette ei tohi purustada ega tükeldada. Patsiendi või hooldaja kokkupuutel purustatud või tükeldatud Capecitabine Teva tablettidega võivad ilmned kõrvaltoimed (vt lõik 4.8).

Abiained

Laktoos

Capecitabine Teva sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Koostoimed teiste ravimitega

Brivudiin

Brivudiini ja fluoropürimidiinide (nt kapetsitabiin, 5-fluorouratsiil, tegafuur) kooskasutamisel on kirjeldatud kliiniliselt olulist koostoimet. Brivudiini toimel inhibeeritakse dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi. Selle koostoime tulemusel suureneb fluoropürimidiini toksilisus, mis on potentsiaalselt surmaga lõppev. Seetõttu ei tohi brivudiini manustada samaaegselt koos kapetsitabiiniga (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Brivudiin-ravi lõpetamise ja kapetsitabiin-ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg. Ravi brivudiiniga võib alustada 24 tundi peale viimast kapetsitabiini annust.

Tsütokroom P450 2C9 substraadid

Koostoimete uuringud kapetsitabiini ja teiste CYP2C9 substraatide vahel on läbi viidud ainult varfariiniga. Kapetsitabiini manustamisel koos 2C9 substraatidega (nt fenütoiin) peab olema ettevaatlik. Vt ka koostoimed kumariini rühma antikoagulantidega allpool ja lõik 4.4.

Kumariini rühma antikoagulandid

Kapetsitabiini manustamisel samaaegselt kumariini derivaatidega, nt varfariini ja fenprokumooniga, on teatatud hüübimisnäitajate muutumisest ja/või veritsustest. Need nähud tekkisid mõne päeva kuni mõne kuu jooksul pärast kapetsitabiinravi alustamist ning mõnel juhul ühe kuu jooksul pärast kapetsitabiinravi lõpetamist. Kliinilises farmakokineetiliste koostoimete uuringus suurendas ühekordsel 20 mg varfariini manustamisel kapetsitabiini kasutamine S-varfariini AUC-d 57% võrra, samaaegselt suurenes INR 91%. Kuna R-varfariini metabolismi ei mõjutatud, viitavad need uuringuandmed sellele, et kapetsitabiin vähendab isoensüüm 2C9 toimet, kuid ei mõjuta isoensüüme 1A2 ja 3A4. Kumariini derivaatidega samaaegselt kapetsitabiinravi saavaid patsiente tuleb regulaarselt kontrollida hüübimisnäitajate muutuste suhtes (PT või IRN) ja vajadusel kohandada antikoagulandi annust.

Fenütoiin

Kapetsitabiini ja fenütoiini samaaegsel kasutamisel on teatatud fenütoiini plasmakontsentratsiooni tõusust ja üksikutel juhtudel fenütoiini intoksikatsiooni sümptomite tekkest. Fenütoiiniga samaaegselt kapetsitabiinravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida fenütoiini kontsentratsiooni plasmast.

Foliinhape/foolhape

Kapetsitabiini ja foliinhappe kombineeritud uuring näitas, et foliinhape ei omanud olulist toimet kapetsitabiini ja selle metaboliitide farmakokineetikale. Kuid foliinhappel on toime kapetsitabiini farmakodünaamikale ning foliinhape võib ravimi toksilisust suurendada: kapetsitabiini monoterapia vahelduva raviskeemi korral on maksimaalne talutav annus 3000 mg/m² päevas, kuid foliinhappega (30 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas) koos ainult 2000 mg/m². Toksilisus võib oluliselt suureneeda üleminekul 5-FU/LV-lt kapetsitabiini raviskeemile. Toksilisus võib suureneeda ka foolhappe preparaatide kasutamisel folaadivaeguse korral foliin- ja foolhappe sarnasuse tõttu.

Antatsiidid

Uuriti alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidide toimet kapetsitabiini farmakokineetikale. Kapetsitabiini ja ühe metaboliidi (5'-DFCR) kontsentratsioon plasmas suurenes vähesel määral; toime kolmele põhimetaboliidile (5'-DFUR, 5-FU ja FBAL) puudus.

Allopurinool

Koostoimeid allopurinooliga on uuritud 5-FU puhul; 5-FU efektiivsus võis väheneda. Allopurinooli ja kapetsitabiini samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Alfainterferoon

Kapetsitabiini maksimaalne talutav annus koos alfa-2a-interferooniga (3 MTÜ/m² päevas) oli 2000 mg/m² võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga, kui maksimaalne talutav annus oli 3000 mg/m² päevas.

Radioterapia

Kapetsitabiini maksimaalselt talutav annus (MTD) on 3000 mg/m² päevas. Kombineeritult pärasoolevähi radioterapiaga, on kapetsitabiini maksimaalselt talutav annus (MTD) 2000 mg/m² päevas kas pidevalt kasutatuna või manustatuna 6-nädalase radioterapia kuuri vältel iga päev esmaspäevast reedeni.

Oksaliplatiin

Kapetsitabiini või selle metaboliitide, vaba plaatina või kogu plaatina ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi ei esinenud, kui kapetsitabiini manustati kombinatsioonis oksaliplatiiniga või kombinatsioonis oksaliplatiini ja bevatsizumabiga.

Bevatsizumab

Puudus bevatsizumabi kliiniliselt oluline toime kapetsitabiini või selle metaboliitide farmakokineetilistele näitajatele oksaliplatiini juuresolekul.

Koostoimed toiduga

Kõigis kliinilistes uuringutes pidid patsiendid kapetsitabiini manustama 30 minuti jooksul pärast sööki. Kuna olemasolevad ohutuse ja efektiivsuse andmed on saadud ravimi manustamisel toiduga samaaegselt, on kapetsitabiini soovitatav võtta koos toiduga. Toiduga samaaegsel manustamisel väheneb kapetsitabiini imendumise kiirus (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kapetsitabiini võtmise ajal rasestumisest hoiduma. Kui patsient rasestub kapetsitabiin-ravi ajal, tuleb naist teavitada võimalikest ohtudest lootele. Ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast kapetsitabiini viimase annuse manustamist peab kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Genotoksilisuse leidude põhjal peavad meespatsiendid, kellel on rasestumisvõimeline naissoost partner, kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast kapetsitabiini viimase annuse manustamist.

Rasedus

Ehkki kapetsitabiini kasutamist raseduse ajal pole uuritud, tuleb eeldada, et kapetsitabiini kasutamine

raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustusi. Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes loomadel oli kapetsitabiin embrüoletaalse ja teratogeense toimega. Need leiud on fluoropürimidiini derivaatide puhul oodatud toimeteks. Kapetsitabiin on raseduse ajal vastunäidustatud.

Imetamine

Ei ole teada, kas kapetsitabiin eritub inimestel rinnapiima. Kapetsitabiini mõju hindamiseks piimaeritusele või ravimi sisalduse määramiseks inimese rinnapiimas ei ole uuringuid läbi viidud. Lakteerivatel rottidel eritus rinnapiima arvestatav kogus kapetsitabiini ja selle metaboliite.

Kuna võimalik kahjulik toime rinnapiimatoidul imikule on teadmata, tuleb kapetsitabiiniga-ravi ajal ja 2 nädala jooksul pärast viimast annust rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Puuduvad andmed kapetsitabiini toime kohta fertiilsusele. Kapetsitabiini kesksetes uuringutes osalesid mehed ja rasestuda võivad naised ainult juhul, kui nad olid nõus kasutama heakskiidetud rasestumisvastast meetodit raseduse vältimiseks uuringu kestel ja põhjendatud aja jooksul pärast uuringut. Loomuuringutes täheldati toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kapetsitabiinil on kerge kuni mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kapetsitabiin võib põhjustada peeringlust, väsimust ja iiveldust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kapetsitabiini üldine ohutusprofiil põhineb andmetel, mis on saadud enam kui 3000 patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoterapiiana või kombinatsioonis erinevate kemoterapia skeemidega mitmesugustel näidustustel. Kapetsitabiini monoterapiia ohutusprofiil on võrreldav metastaatilise rinnavähi, metastaatilise kolorektaalse vähi ja käärsoolevähi adjuvantravi puhul. Ülevaade suurematest uuringutest, sealhulgas uuringute ülesehitusest ja tähtsamatest efektiivsuse tulemustest vt lõik 5.1.

Kõige sagedamini kirjeldatud ja/või kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed olid seedetrakti häired (eriti kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, stomatiit), käe-jala sündroom (palmoplantaarne erütrodüsesteesia), väsimus, astenia, isutus, kardiotoksilisus, olemasoleva neerufunktsiooni häire süvenemine ja tromboos/emboolia.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Uurija hinnangul võimalikult, tõenäoliselt või kaudselt kapetsitabiini manustamisega seotud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4 (kapetsitabiini monoterapiia) ja tabelis 5 (kapetsitabiin kombinatsioonis erinevate kemoterapiia skeemidega mitmesugustel näidustustel). Et liigitada kõrvaltoimeid esinemissageduse järgi, kasutati järgmisi mõisteid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kapetsitabiini monoterapiia

Tabelis 4 on toodud kapetsitabiini monoterapiiaga seotud kõrvaltoimed enam kui 1900 patsiendi osalusega kolmest põhilisest uuringust (uuringud M66001, SO14695 ja SO14796) saadud ohutusandmete kombineeritud analüüsi põhjal. Kõrvaltoimed on lisatud sobivasse esinemissageduse gruppi vastavalt üldisele esinemissagedusele kombineeritud analüüsi põhjal.

Tabel 4. Raviga seotud kõrvaltoimete kokkuvõte kapetsitabiini monoterapiat saanud patsientidel

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Aeg-ajalt <i>Raske ja/või eluohtlik (raskusaste 3...4) või meditsiiniliselt oluline</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	-	Herpesviirusinfektsioon, nasofarüngiit, alumiste hingamisteede infektsioon	Sepsis, kuseteede infektsioon, tselluliit, tonsilliit, farüngiit, suuõõne kandidoos, gripp, gastroenteriit, seeninfektsioon, infektsioon, hamba abstsess	
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja</i>	-	-	Lipoom	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	-	Neutropeenia, aneemia	Febriilne neutropeenia, pantsütopeenia, granulo-tsütopeenia, trombo-tsütopeenia, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) suurenemine /protrombiini aja pikenemine	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	-	-	Ülitundlikkus	Angioödeem (harv)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Isutus	Dehüdratsioon, kaalulangus	Suhkurtõbi, hüpokaleemia, isuhäired, alatoitlus, hüpertriglütserideemia	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	-	Unetus, depressioon	Segasusseisund, paanikahood, meeolulangus, libiido langus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	-	Peavalu, letargia, pearinglus, paresteesia, düsgeusia	Afaasia, mäluhäired, ataksia, minestus, tasakaaluhäired, tundehäired, perifeerne neuropaatia	Toksiline leukoentsefalopaatia (väga harv)
<i>Silma kahjustused</i>	-	Suurenenud pisaravool,	Nägemisteravuse langus,	Pisarakanali stenoos (harv),

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Aeg-ajalt <i>Raske ja/või eluohtlik (raskusaste 3...4) või meditsiiniliselt oluline</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
		konjunktiviit, silmäärritus	kahelinägemine	sarvkesta kahjustused (harv), keratiit (harv), punktaatkeratiit (harv)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	-	-	Vertiigo, kõrvavalu	
<i>Südame häired</i>	-	-	Ebastabiilne stenokardia, stenokardia, müokardi isheemia / müokardiinfarkt, kodade virvendus, arütmia, tahhükardia, siinustahhükardia, südamepekslemine	Vatsakeste fibrillatsioon (harv), QT-intervalli pikenemine (harv), torsade de pointes (harv), bradükardia (harv), vasospasm (harv)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	-	Tromboflebiit	Süvaveenide tromboos, hüpertensioon, petehhiad, hüpotensioon, kuumahood, perifeerne külmatunne	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	-	Hingeldus, ninaverejooks, köha, rinorröa	Kopsuemboolia, õhkrind, hemoptüüs, astma, pingutusdüsnoe	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus, oksendamise, iiveldus, stomatiit, kõhuvalu	Seedetrakti verejooks, kõhukinnisus, ülakõhuvalu, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	Soolesulgus, astsiit, enteriit, gastriit, düsfaagia, alakõhuvalu, ösofagiit, ebamugavustunne kõhus, gastro-ösofageaalne reflukshaigus, koliit, veri väljaheites	

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Aeg-ajalt <i>Raske ja/või eluohtlik (raskusaste 3...4) või meditsiiniliselt oluline</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	-	Hüperbilirubineemia, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides	Ikterus	Maksa-puudulikkus (harv), kolestaatiline hepatiit (harv)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom**	Lööve, alopeetsia, erüteem, nahakuivus, kihelus, naha hüperpigmentatsioon, makulaarne lööve, nahaketendus, dermatiit, pigmentatsiooni häired, küünekahjustused	Villid, naha haavandid, lööve, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioon, palmaarne erüteem, näo turse, purpur, eelneva kiiritusravi piirkonnas tekkiv reaktsioon	Naha erütematoosluupus (harv), rasked nahareaktsioonid, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs (väga harv) (vt lõik 4.4)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	-	Valu jäsemetes, seljavalu, artralgia	Liigeste turse, luuvalu, näovalu, skeletilihaste jäikus, lihasnõrkus	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	-	-	Hüdronefroos, kusepidamatus, hematuuria, noktuuria, vere kreatiniinisalduse suurenemine	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	-	-	Vaginaalne verejooks	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus, asteenia	Püreeksia, perifeersed tursed, halb enesetunne, rindkerevalu	Tursed, külmavärinad, gripitaoline haigus, rigor, kehatemperatuuri tõus	

** Turuletulekujärgse kogemuse põhjal võib püsiv või raske palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom lõpuks viia sõrmejälgede kadumiseni (vt lõik 4.4).

Kapetsitabiin osana kombinatsioonravist

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed, mis on seotud kapetsitabiini kasutamisega kombinatsioonis erinevate kemoterapia skeemidega mitmesugustel näidustustel ning põhinevad enam kui 3000 patsiendilt saadud ohutusandmetel. Kõrvaltoimed on lisatud sobivasse esinemissageduse gruppi (väga sage või sage) vastavalt ükskõik millises suuremas kliinilises uuringus täheldatud suurimale esinemissagedusele ning on lisatud ainult juhul, kui neid täheldati lisaks kapetsitabiini monoterapia puhul täheldatud kõrvaltoimetele või suurema esinemissagedusega kui kapetsitabiini monoterapia puhul (vt tabel 4). Kapetsitabiini kasutamisel osana kombinatsioonravist on aeg-ajalt kirjeldatud kõrvaltoimed sellised, mis ühtivad kapetsitabiini monoterapia või kombinatsioonravimi monoterapia puhul kirjeldatuga (kirjanduses ja/või vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes).

Mõned kõrvaltoimed on sellised, mida täheldatakse sageli kombinatsioonravimi kasutamisel (nt perifeerne sensoorne neuropaatia dotsetakseeli või oksaliplatiini, hüpertensioon bevatsizumabi puhul); samas ei saa välistada nende halvenemist kapetsitabiinravi toimetel.

Tabel 5 Kokkuvõtte kapetsitabiini osana kombinatsioonravist saanud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetest, mida täheldati lisaks kapetsitabiini monoterapia puhul täheldatud kõrvaltoimetele või suurema esinemissagedusega kui kapetsitabiini monoterapia puhul

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	-	Herpes zoster, kuseteede infektsioon, suuõõne kandidoos, ülemiste hingamisteede infektsioon, riniit, gripp, infektsioon ⁺ , suuherpes	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Neutropeenia ⁺ , leukopeenia ⁺ , aneemia ⁺ , neutropeeniline palavik ⁺ , trombotsütopeenia	Luuüdi depressioon, febrilne neutropeenia ⁺	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	-	Ülitundlikkus	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Söögiisu vähenemine	Hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpomagneseemia, hüpokaltseemia, hüpoglükeemia	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	-	Unehäired, ärevus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Paresteesia, düsesteesia, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsgeusia, peavalu	Neurotoksilisus, treemor, neuralgia, ülitundlikkusreaktsioon, hüpesteesia	
<i>Silma kahjustused</i>	Suurenenud pisaravool	Nägemishäired, silmade kuivus, silmavalu, nägemishäired, hägune nägemine	
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	-	Tinnitus, hüpoakuusia	
<i>Südame häired</i>	-	Kodade virvendus, müokardi	

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
		isheemia/infarkt	
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Alajäsemete turse, hüpertensioon, emboolia ja tromboos ⁺	Õhetus, hüpotensioon, hüpertensiivne kriis, kuumahood, veenipõletik	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Kurguvalu, neelu düsteesia	Luksumine, neelu-kõri valu, häälekähedus	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus, düspepsia	Seedetrakti ülemise osa verejooks, suuhaavandid, gastriit, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, suu valu, düsfaagia, pärasoole verejooks, alakõhuvalu, suu düsteesia, suu paresteesia, suu hüpesteesia, ebamugavustunne kõhus	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	-	Maksafunktsiooni kõrvalekalded	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Alopeetsia, küünekahjustus	Liighigistamine, erütematoosne lööve, urtikaaria, öine higistamine	
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia, artralgia, jäsemevalu	Lõualuu valu, lihasspasmid, trism, lihasnõrkus	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	-	Hematuuria, proteiinuuria, renaalse kreatiniini kliirensi vähenemine, düsuuria	Dehüdratsiooni tagajärjel tekkinud äge neerupuudulikkus (harv)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Pürektsia, nõrkus, letargia ⁺ , temperatuuritalumatus	Limaskestapõletik, jäsemevalu, valu, külmavärinad, rindkerevalu, gripitaoline haigus, palavik ⁺ , infusiooniga seotud reaktsioon, süstekoha reaktsioon, infusioonikoha valu, süstekoha valu	
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	-	Kontusioon	

⁺Iga mõiste puhul põhines esinemissagedus erineva raskusega kõrvaltoimetel. Kui kõrvaltoime juures on märges "++", põhines esinemissagedus 3./4. raskusastme kõrvaltoimetel. Kõrvaltoimed on lisatud vastavalt suurimale esinemissagedusele, mida täheldati ükskõik millises suuremas kombineeritud uuringus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Käe-jala sündroom (vt lõik 4.4)

Kui kapetsitabiini manustati annuses 1250 mg/m² kaks korda päevas päevadel 1...14 iga 3 nädala järel, oli erineva raskusega käe-jala sündroomi esinemissagedus 53...60% kapetsitabiini monoteeraapia uuringutes (käärsoolevähi adjuvantravi, metastaatilise kolorektaalse vähi ja rinnavähi ravi uuringud) ja

63% metastaatilise rinnavähi ravi kapetsitabiini/dotsetakseeli rühmas. Kui kapetsitabiini manustati annuses 1000 mg/m² kaks korda päevas päeval 1...14 iga 3 nädala järel, oli erineva raskusega käe-jala sündroomi esinemissagedus kapetsitabiini kombinatsioonravi puhul 22...30%.

14 kliinilise uuringu meta-analüüs andmetega enam kui 4700-lt patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoterapiat või kapetsitabiini kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel (käärsoole, kolorektaalne, mao- ja rinnavähk), näitas käe-jala sündroomi (kõik raskusastmed) esinemist 2066 (43%) patsiendil keskmiselt 239 [95% CI 201, 288] päeva pärast kapetsitabiinravi alustamist. Kõikides kombineeritud uuringutes olid järgmised ühisnäitajad statistiliselt oluliselt seotud käe-jala sündroomi suurenenud tekkeriskiga: kapetsitabiini algannuse (grammides) suurendamine, kapetsitabiini kumulatiivse annuse (0,1*kg) vähendamine, suhtelise annusetugevuse suurendamine esimesel kuuel nädalal, uuringuravi kestuse (nädalates) pikendamine, vanuse suurenemine (10 aasta kaupa), naissugu ja hea ECOG sooritusvõime raviga seotult (0 *versus* ≥1).

Kõhulahtisus (vt lõik 4.4)

Kapetsitabiin võib põhjustada kõhulahtisust, mida on kirjeldatud kuni 50% patsientidest.

Tulemused 14 kliinilise uuringu meta-analüüsist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikides kombineeritud uuringutes olid järgmised ühisnäitajad statistiliselt oluliselt seotud kõhulahtisuse suurenenud tekkeriskiga: kapetsitabiini algannuse (grammides) suurendamine, uuringuravi kestuse (nädalates) pikendamine, vanuse suurenemine (10 aasta kaupa) ja naissugu. Järgmised ühisnäitajad olid statistiliselt oluliselt seotud kõhulahtisuse tekkeriski vähenemisega: kapetsitabiini kumulatiivse annuse (0,1*kg) suurendamine ja suhtelise annusetugevuse suurendamine esimesel kuuel nädalal.

Kardiotoksilisus (vt lõik 4.4)

Lisaks tabelites 4 ja 5 kirjeldatud kõrvaltoimetele on kapetsitabiini monoterapiaga kasutamise seoses kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid esinemissagedusega alla 0,1%. Need põhinevad 949 patsiendi osalusega 7 kliinilisest uuringust (kaks III faasi ja viis II faasi kliinilist uuringut metastaatilise kolorektaalse vähi ja metastaatilise rinnavähi puhul) saadud kliiniliste ohutusandmete kombineeritud analüüsil: kardiomiopaatia, südamepuudulikkus, äkksurm ja ventrikulaarne ekstrasüstoolia.

Entsefalopaatia

Lisaks tabelites 4 ja 5 kirjeldatud ja seitsmest kliinilisest uuringust saadud kliiniliste ohutusandmete üldkirjeldatud kombineeritud analüüsil põhinevatele kõrvaltoimetele on kapetsitabiini monoterapiaga kasutamise seoses kirjeldatud ka entsefalopaatiaid esinemissagedusega alla 0,1%.

Kokkupuude purustatud või tükeldatud kapetsitabiini tablettidega

Kokkupuute korral purustatud või tükeldatud kapetsitabiini tablettidega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: silmärritus, silmade turse, nahalööve, peavalu, paresteesia, kõhulahtisus, iiveldus, maoärritus ja oksendamine.

Patsientide erigrupid

Eakad patsiendid (vt lõik 4.2)

Kapetsitabiini monoterapiaga ja kapetsitabiini/dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud ≥60-aastastelt patsientidelt saadud ohutusandmete analüüsi põhjal suurenes raviga seotud 3. ja 4. astme ja raviga seotud raskete kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldes <60-aastaste patsientidega. Samuti katkestas enam kapetsitabiini/dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud ≥60-aastastest patsientidest ravi seoses kõrvaltoimete tekkega võrreldes <60-aastaste patsientidega.

Tulemused 14 kliinilise uuringu meta-analüüsisist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikides kombineeritud uuringutes oli vanuse suurenemine (10 aasta kaupa) statistiliselt oluliselt seotud käe-jala sündroomi ja kõhulahtisuse tekkeriski suurenemisega ning neutropeenia tekkeriski vähenemisega.

Sugu

Tulemused 14 kliinilise uuringu meta-analüüsisist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikides kombineeritud uuringutes oli naissugu statistiliselt oluliselt seotud käe-jala sündroomi ja kõhulahtisuse tekkeriski suurenemisega ning neutropeenia tekkeriski vähenemisega.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2)

Ravimi ohutust kajastavate kapetsitabiini monoterapia (kolorektaalne vähk) andmete analüüsimisel täheldati ravieelse neerukahjustusega patsientidel raviga seotud 3./4. astme kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (36%-l neerukahjustusega patsientidest, n=268 vs 41%-l kerge neerufunktsiooni häirega, n=257 ja 54%-l mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidest, n=59) (vt lõik 5.2). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel oli sagedamini vaja annust vähendada (44%) võrreldes neerukahjustusega või kerge neerukahjustusega patsientidega (vastavad väärtused 33% ja 32%). Samuti katkestati enneaegselt ravi sagedamini (esimese kahe ravitsükli ajal katkestas ravi 21%) võrreldes neerukahjustusega või kerge neerukahjustusega patsientidega (vastavalt 5% ja 8%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise nähtudeks on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, limaskestapõletik, seedetrakti ärritusnähud ja verejooks ning luuüdi depressioon. Üleannustamise ravi on toetav ja sümptomaatiline ning suunatud kliiniliste nähtude korrigeerimisele ja nende võimalike tüsistuste ärahoidmisele.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastilised ained, antimetaboliidid, ATC-kood: L01BC06

Kapetsitabiin on mitte-tsütotoksiline fluoropürimidiini karbamaat, mis toimib tsütotoksiliste omadustega 5-fluoruratsiili (5-FU) suukaudselt manustatava prekursorina. Kapetsitabiin aktiveerub mitmete ensüümide vahendusel (vt lõik 5.2). Lõpliku 5-FU moodustumise eest vastutab tümidiini fosforülaas (ThyPase), mida sisaldavad kasvajakoe ning samuti normaalsed koe, kuigi enamasti vähemal hulgal. Loomse koe transplantaadi mudelid inimese vähirakkudega näitasid kapetsitabiini sünergistlikku toimet dotsetakseeliga, mis võib olla seotud tümidiinfosforülaasi ülesregulatsiooniga dotsetakseeli poolt.

On tõendeid, et 5-FU metaboliseerub anaboolsel teel, blokeerides deoksüridüülhappe metüülatsioonireaktsiooni tümidüülhappeks, pärssides seega deoksüribonukleiinhappe (DNA) sünteesi. 5-FU pärssib ka ribonukleiinhappe (RNA) ja valkude sünteesi. Kuna RNA ja DNA on raku jagunemiseks ja kasvamiseks asendamatud, võib 5-FU manustamine tümidiinivaeguse tõttu vallandada tasakaalustamatu rakukasvu ja rakkude surma. Toime DNA-le ja RNA-le on aktiivsem kiirelt proliferuuvates rakkudes, milles 5-FU metaboliseerub kiiremini.

Käärsoole ja kolorektaalne vähk

Kapetsitabiini monoterapia adjuvantravina käärsoolevähi korral

III staadiumi (Dukes' C) käärsoole vähiga patsientidel läbi viidud mitmekesuselise, randomiseeritud, kontrollitud III-faasi kliinilise uuringu andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist adjuvantravina käärsoolevähiga patsientidel (XACT uuring; M66001). Selles uuringus randomiseeriti kapetsitabiinravile 1987 patsienti (24 nädala jooksul 3-nädalaste tsüklitena 1250 mg/m² kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravivaba periood) või 5-FU ja leukovoriini (Mayo kliinilise skeemi järgi: 20 mg/m² leukovoriini intravenoosselt, millele järgneb 5-FU manustamine 425 mg/m² intravenoosete boolustena 1.-5. päeval, iga 28 päeva järel 24 nädala jooksul). Kapetsitabiin oli i.v. 5-FU/LV-ga haigusevaba elulemuse perioodil protokollil järgses populatsioonis (riski suhe 0,92; 95% CI 0,80...1,06) vähemalt ekvivalentne. Kogu randomiseeritud populatsioonis näitasid kapetsitabiin vs 5-FU/LV erinevuse testid haigusvaba ja üldise elulemuse riski suhet vastavalt 0,88 (95% CI 0,77...1,01; p=0,068) ja 0,86 (95% CI 0,74...1,01; p=0,060). Keskmise järeljälgimise aeg analüüsi läbiviimise ajal oli 6,9 aastat. Eelplaneeritud mitmemõõtmelises Coxi analüüsis demonstreeriti kapetsitabiini paremust võrreldes boolusena manustatud 5-FU/LV-ga. Järgnevad mudelisse kaasa arvatud tegurid olid statistilise analüüsi plaanis eelnevalt kindlaks määratud: vanus, aeg operatsioonist randomiseerimiseni, sugu, CEA sisalduse algväärtus, lümfisõlmed ravielselt ja riik. Kogu randomiseeritud populatsioonis oli kapetsitabiin parem kui 5FU/LV nii haigusvaba elulemuse (riskisuhe 0,849; 95% CI 0,739...0,976; p=0,0212) kui üldise elulemuse suhtes (riskisuhe 0,828; 95% CI 0,705...0,971; p=0,0203).

Kombinatsioonravi käärsoolevähi adjuvantravina

Andmed ühest mitmekesuselisest randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust III staadiumi (Dukes' skaala C) käärsoolevähiga patsientidel toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga (XELOX) käärsoolevähi adjuvantravina (uuring NO16968). Selles uuringus randomiseeriti 944 patsienti saama 24 nädala jooksul 3 nädalat kestvaid ravitsükleid kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravipaus) ja oksaliplatiini (130 mg/m² 2 tundi kestva veeniinfusioonina iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval) kombinatsiooniga; 942 patsienti randomiseeriti saama boolusena 5-FU-d ja leukovoriini. Haigusvaba elulemuse esmase analüüsi põhjal ITT populatsioonis oli XELOX oluliselt parem kui 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). 3 aasta haigusvaba elulemus oli 71% XELOX'i ja 67% 5-FU/LV puhul. Teise tüüpi tulemusnäitaja (retsidiivivaba elulemuse) analüüs toetab neid tulemusi riskisuhete (HR) väärtusega 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) XELOX'i vs. 5-FU/LV puhul. XELOX'i puhul ilmnes parem üldine elulemus HR väärtusega 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), mis tähendab surma riski 13% vähenemist. 5 aasta üldise elulemuse määr oli 78% XELOX'i versus 74% 5-FU/LV puhul. Efektiivsusandmed üldise elulemuse ja haigusvaba elulemuse kohta on saadud vastavalt keskmise 59-kuulise ja 57-kuulise vaatlusaja jooksul. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus ITT populatsioonis oli suurem XELOX kombinatsioonravi rühmas (21%) kui 5-FU/LV monoterapia rühmas (9%).

Kapetsitabiini monoterapia metastaatilise kolorektaalse vähi korral

Kapetsitabiini efektiivsust metastaatilise kolorektaalse vähi ravimise esimese rea ravimina näidati kahes identselt läbi viidud multitsentrilises randomiseeritud ja kontrollitud III faasi kliinilises uuringus (SO14695; SO14796). 603-le patsiendile manustati kapetsitabiini (3-nädalaste tsüklitena 1250 mg/m² päevas 2 nädala vältel, millele järgnes 1-nädalane vaheperiood) ning 604-le patsiendile 5-FU-d ja leukovoriini Mayo skeemi järgi (20 mg/m² leukovoriini intravenoosselt, millele järgneb 5-FU manustamine 425 mg/m² intravenoosete boolustena 1.-5. päeval, iga 28 päeva järel). Objektivne ravivastus (uurijate hinnangul) saavutati 25,7% kapetsitabiiniga ravitud populatsioonist ning 16,7% Mayo skeemi kasutanutest; p<0,0002. Üldine progressioonivaba periood kapetsitabiiniga ravitud patsientide seas oli 140 päeva ning Mayo skeemi puhul 144 päeva. Keskmise elulemuse kapetsitabiini grupis oli 392 päeva ja Mayo-grupis 391 päeva. Hetkel puuduvad võrdlevad andmed kapetsitabiini monoterapia ja esimese valiku kombineeritud ravi kohta kolorektaalse vähi ravimiseks.

Kombinatsioonravi metastaatilise kolorektaalse vähi esimese valiku ravina

Andmed mitmekeskuselisest, randomiseeritud, kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust (NO16966) toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga või kombinatsioonis oksaliplatiini ja bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalse vähi esimese valiku raviks. Uuring koosnes kahest osast: esialgne kahe uuringurühmaga osa, kus 634 patsienti randomiseeriti kahte erinevasse ravirühma (sh XELOX või FOLFOX-4) ning sellele järgnev 2x2 faktoriaalne osa, kus 1401 patsienti randomiseeriti nelja erinevasse ravirühma (sh XELOX pluss platseebo, FOLFOX-4 pluss platseebo, XELOX pluss bevatsizumab ja FOLFOX-4 pluss bevatsizumab). Raviskeemid vt tabel 6.

Tabel 6 Raviskeemid uuringus NO16966 (metastaatiline kolorektaalne vähk)

	Ravi	Algannus	Raviskeem
FOLFOX-4 või FOLFOX-4 + bevatsizumab	Oksaliplatiin	85 mg/m ² intravenoosselt 2 t	Oksaliplatiin 1. päeval iga 2 nädala järel
	Leukovoriin	200 mg/m ² intravenoosselt 2 t	Leukovoriin 1. ja 2. päeval iga 2 nädala järel
	5-fluorouratsiil	400 mg/m ² intravenoosne boolus, millele järgnes 600 mg/m ² i.v. 22 t	5-fluorouratsiil intravenoosne boolus/infusioon, mõlemad 1. ja 2. päeval iga 2 nädala järel
	Platseebo või bevatsizumab	5 mg/kg intravenoosselt 30...90 min	1. päeval enne FOLFOX-4, iga 2 nädala järel
XELOX või XELOX+ bevatsizumab	Oksaliplatiin	130 mg/m ² intravenoosselt 2 t	Oksaliplatiin 1. päeval iga 3 nädala järel
	Kapetsitabiin	1000 mg/m ² suu kaudu kaks korda päevas	Kapetsitabiin suu kaudu kaks korda päevas 2 nädalat (järgnes 1-nädalane ravivaba periood)
	Platseebo või bevatsizumab	7,5 mg/kg intravenoosselt 30...90 min	1. päeval enne XELOX'it, iga 3 nädala järel
5-fluorouratsiil: intravenoosne boolussüst vahetult pärast leukovoriini			

XELOX'i rühmade üldisel võrdlemisel FOLFOX-4 rühmadega demonstreeriti samaväärsust progressioonivaba elulemuse osas sobilikel patsientidel ja ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis (vt tabel 7). Tulemused näitavad, et üldise elulemuse osas on XELOX samaväärne FOLFOX-4-ga (vt tabel 7). XELOX'i pluss bevatsizumabi võrdlus FOLFOX-4 pluss bevatsizumabiga oli eelnevalt kindlaksmääratud uuriv analüüs. Selles ravi alarühmade võrdluses oli XELOX pluss bevatsizumab progressioonivaba elulemuse osas sarnane FOLFOX-4 pluss bevatsizumabiga (riskimäär 1,01; 97,5% CI 0,84...1,22). Esmase analüüsi ajal oli ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis järelkontroll kestnud keskmiselt 1,5 aastat; tabelisse 7 on lisatud ka pärast ühte järelkontrolli lisa-aastat tehtud analüüside andmed. Kuid raviaegne progressioonivaba elulemuse analüüs ei kinnitanud üldise progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse analüüsi tulemusi: XELOX *versus* FOLFOX-4 riskimäär oli 1,24 (97,5% CI 1,07...1,44). Kuigi sensitiivsusanalüüsid näitavad, et raviskeemide ja kasvaja hindamise aja erinevused mõjutavad raviaegset progressioonivaba elulemuse analüüsi, ei ole selle tulemuse täielikku seletust leitud.

Tabel 7 Uuringu NO16966 samaväärsuse analüüsi tähtsamad efektiivsuse tulemused

ESMANE ANALÜÜS		
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N=937; ITT**: N=1017)
Populatsioon	Keskmine aeg sündmuse tekkeni (päevad)	Riskimäär (97,5% CI)
Näitaja: Progressioonivaba elulemus		

EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Näitaja: Üldine elulemus			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
TÄIENDAV JÄRELKONTROLI AASTA			
Populatsioon	Keskmine aeg sündmuse tekkeni (päevad)		Riskimäär (97,5% CI)
Näitaja: Progressioonivaba elulemus			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Näitaja: Üldine elulemus			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=sobilike patsientide populatsioon; **ITT=intent-to-treat populatsioon

Randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringus (CAIRO) hinnati kapetsitabiini kasutamist algannuses 1000 mg/m² 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaaniga metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientide esimese valiku ravina. 820 patsienti randomiseeriti saama järjestikust ravi (n=410) või kombinatsioonravi (n=410). Järjestikune ravi koosnes esimese valiku kapetsitabiinravist (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul), teise valiku irinotekaanravist (350 mg/m² 1. päeval) ja kolmanda valiku kombinatsioonravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m² 1. päeval). Kombinatsioonravi koosnes esimese valiku ravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja irinotekaaniga (250 mg/m² 1. päeval) (XELIRI) ja teise valiku ravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m² 1. päeval). Kõiki ravitsükleid manustati 3-nädalaste intervallidega. Esimese valiku ravi puhul oli keskmine progressioonivaba elulemus *intent-to-treat* populatsioonis 5,8 kuud (95% CI 5,1...6,2 kuud) kapetsitabiini monoteeraapia ja 7,8 kuud (95% CI 7,0...8,3 kuud; p=0,0002) XELIRI puhul. Kuid seda seostati seedetrakti toksilisuse ja neutropeenia suurema esinemissagedusega esimese valiku XELIRI-ravi jooksul (26% ja 11% vastavalt XELIRI ja esimese valiku kapetsitabiinravi puhul).

XELIRI't on võrreldud 5-FU + irinotekaaniga (FOLFIRI) kolmes randomiseeritud uuringus metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidel. XELIRI raviskeem sisaldas kapetsitabiini annuses 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas kolmenädalase tsükli 1.-14. päeval kombinatsioonis 1. päeval manustatud 250 mg/m² irinotekaaniga. Suurimas uuringus (BICC-C) randomiseeriti patsiendid saama avatud FOLFIRI (n=144), boolus 5-FU (mIFL) (n=145) või XELIRI ravi (n=141) ning lisaks topeltpimeravi tseleksiibi või platseeboga. Keskmine progressioonivaba elulemus (PFS) oli 7,6 kuud FOLFIRI, 5,9 kuud mIFL (p=0,004 võrdluse puhul FOLFIRI'ga) ja 5,8 kuud XELIRI puhul (p=0,015). Keskmine üldine elulemus (OS) oli 23,1 kuud FOLFIRI, 17,6 kuud mIFL (p=0,09) ja 18,9 kuud XELIRI (p=0,27) puhul. XELIRI-ravi saanud patsientidel ilmnis ülemäärane seedetrakti toksilisus FOLFIRI'ga võrreldes (kõhulahtisuse esinemissagedus 48% ja 14% vastavalt XELIRI ja FOLFIRI puhul).

Uuringus EORTC randomiseeriti patsiendid saama avatud FOLFIRI (n=41) või XELIRI (n=44) ravi ning lisaks topeltpimeravi tseleksiibi või platseeboga. Keskmine progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus olid lühemad XELIRI puhul võrreldes FOLFIRI'ga (PFS 5,9 *versus* 9,6 kuud ja OS 14,8 *versus* 19,9 kuud), lisaks kirjeldati XELIRI puhul kõhulahtisuse ülemäärast esinemissagedust (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

Skof et al poolt avaldatud uuringus randomiseeriti patsiendid saama kas FOLFIRI't või XELIRI't. Üldine ravivastuse määr oli 49% XELIRI ja 48% FOLFIRI grupis (p=0,76). Ravi lõpus puudusid haiguse ilmingud 37%-l XELIRI ja 26%-l FOLFIRI rühma patsientidest (p=0,56). Kõrvaltoimed olid sarnased mõlema ravi puhul, välja arvatud neutropeenia, mida esines sagedamini FOLFIRI't saanud patsientidel.

Monatgnani et al kasutasid ülalkirjeldatud kolmest uuringust saadud tulemusi, et läbi viia metastaatilise kolorektaalse vähi raviks kasutatud FOLFIRI ja XELIRI raviskeeme võrdlevate randomiseeritud uuringute üldine analüüs. FOLFIRI'ga seostati haiguse progresseerumise riski märkimisväärset vähenemist (HR, 0,76; 95%CI, 0,62...0,95; p <0,01), mis on osaliselt tingitud XELIRI raviskeemide halvast talutavusest.

FOLFIRI't + bevatsizumabi ja XELIRI't + bevatsizumabi võrdlevast randomiseeritud kliinilisest uuringust (Souglakos et al, 2012) saadud andmed ei näidanud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse olulisi erinevusi ravigruppide vahel. Patsiendid randomiseeriti saama XELIRI't + bevatsizumabi (grupp A, n=167) või XELIRI't + bevatsizumabi (grupp B, n=166). Grupis B sisaldas XELIRI raviskeem kapetsitabiini 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul + irinotekaani 250 mg/m² 1. päeval. Keskmise progressioonivaba elulemus oli 10,0 ja 8,9 kuud (p=0,64), üldine elulemus 25,7 ja 27,5 kuud (p=0,55) ning ravivastuse määr 45,5 ja 39,8% (p=0,32) vastavalt FOLFIRI-Bev ja XELIRI-Bev puhul. XELIRI + bevatsizumabiga ravitud patsientidel kirjeldati kõhulahtisuse, febrilise neutropeenia ja käe-jala nahareaktsioonide oluliselt suuremat esinemissagedust kui FOLFIRI + bevatsizumabiga ravitud patsientidel koos oluliselt pikenenud raviviivituste ning sagedasemate annuse vähendamiste ja ravi katkestamistega.

Andmed mitmekeskuselisest, randomiseeritud, kontrollitud II faasi uuringust (AIO KRK 0604) toetavad kapetsitabiini kasutamist algannuses 800 mg/m² 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaani ja bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientide esimese valiku raviks. 120 patsienti randomiseeriti saama modifitseeritud XELIRI raviskeemi: kapetsitabiin (800 mg/m² kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), irinotekaan (200 mg/m² 30 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja bevatsizumab (7,5 mg/kg 30...90 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel); 127 patsienti randomiseeriti saama ravi kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), oksaliplatiini (130 mg/m² 2 tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja bevatsizumabi (7,5 mg/kg 30...90 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel). Tabelis 8 on toodud pärast keskmiselt 26,2 kuud kestnud järelkontrolli uuringupopulatsioonis täheldatud ravivastused.

Tabel 8 Põhilised efektiivsuse tulemused uuringust AIO KRK

	XELOX + bevatsizumab (ITT: N=127)	Modifitseeritud XELIRI+ bevatsizumab (ITT: N= 120)	Riski suhtarv 95% CI P-väärtus
Progressioonivaba elulemus 6 kuu möödudes			
ITT	76%	84%	-
95% CI	69 - 84%	77 - 90%	
Keskmine progressioonivaba elulemus			
ITT	10,4 kuud	12,1 kuud	0,93
95% CI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 P=0,30
Keskmine üldine elulemus			
ITT	24,4 kuud	25,5 kuud	0,90
95% CI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 P=0,45

Kombinatsioonravi metastaatilise kolorektaalse vähi teise valiku ravis

Andmed mitmekeskuselisest, randomiseeritud, kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust (NO16967) toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga metastaatilise kolorektaalse vähi teise valiku raviks. Selles uuringus randomiseeriti 627 metastaatilise kolorektaalse kartsinoomiga patsienti, kes olid saanud eelnevat ravi irinotekaaniga kombinatsioonis fluoropürimidiini skeemiga esimese valiku ravina, saama ravi XELOX'i või FOLFOX-4-ga. XELOX'i ja FOLFOX-4 annustamisskeem (ilma platseebot või bevatsizumabi lisamata) vt tabel 6. XELOX oli samaväärne FOLFOX-4-ga progressioonivaba elulemuse osas protokollijärgses (*per-protocol*) ja ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis (vt tabel 9). Tulemused näitavad, et üldise elulemuse osas on XELOX samaväärne FOLFOX-4-ga (vt tabel 9). Esmase analüüsi ajal oli ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis järelkontroll kestnud keskmiselt 2,1 aastat; tabelisse 9 on lisatud ka pärast 6 täiendavat järelkontrolli kuud tehtud analüüside andmed.

Tabel 9 Uuringu NO16967 samaväärsuse analüüsi tähtsamad efektiivsuse tulemused

ESMANE ANALÜÜS			
XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314)	
Populatsioon	Keskmine aeg sündmuse tekkeni (päevad)		Riskimäär (95% CI)
Näitaja: Progressioonivaba elulemus			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Näitaja: Üldine elulemus			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
TÄIENDAVALD 6 JÄRELKONTROLLI KUUD			
Populatsioon	Keskmine aeg sündmuse tekkeni (päevad)		Riskimäär (95% CI)
Näitaja: Progressioonivaba elulemus			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Näitaja: Üldine elulemus			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=*per-protocol* populatsioon; **ITT=*intent-to-treat* populatsioon

Kaugelearenenud maovähk

Andmed kaugelearenenud maovähiga patsientidel läbi viidud mitmekeskuselisest, randomiseeritud, kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust toetavad kapetsitabiini kasutamist kaugelearenenud maovähi esimese valiku ravina (ML17032). Selles uuringus randomiseeriti 160 patsienti saama ravi kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgneb 7-päevane ravipaus) ja tsisplatiiniga (80 mg/m² 2 tundi kestva infusioonina iga 3 nädala järel). Kokku 156 patsienti randomiseeriti saama ravi 5-FU (800 mg/m² päevas püsiinfusioonina päevadel 1...5 iga 3 nädala järel) ja tsisplatiiniga (80 mg/m² 2 tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel). Kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga oli samaväärne 5-FU ja tsisplatiini kombinatsiooniga progressioonivaba elulemuse suhtes *per protocol* analüüsis (riskimäär 0,81; 5% CI 0,63...1,04). Keskmine progressioonivaba elulemuse kestus oli 5,6 kuud (kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga) *versus* 5,0 kuud (5-FU kombinatsioonis tsisplatiiniga). Elulemuse kestuse riskimäär (üldine elulemus) oli sarnane progressioonivaba elulemuse riskimääraga (riskimäär 0,85; 95% CI 0,64...1,13). Keskmine elulemuse kestus oli 10,5 kuud (kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga) *versus* 9,3 kuud (5-FU kombinatsioonis tsisplatiiniga).

Andmed randomiseeritud, mitmekeskuselisest III faasi uuringust, mis võrdles kapetsitabiini 5-FU-ga ja oksaliplatiini tsisplatiiniga kaugelearenenud maovähiga patsientidel, toetab kapetsitabiini kasutamist

kaugelearenenud maovähi esimese valiku ravina (REAL-2). Selles uuringus randomiseeriti 1002 patsienti 2x2 faktoriaalse meetodi abil ühte järgmisest 4 grupist:

- ECF: epirubitsiin (50 mg/m² boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), tsisplatiin (60 mg/m² kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga 3 nädala järel) ja 5-FU (200 mg/m² ööpäevas püsiinfusiooni teel tsentraalse veenitee kaudu).
- ECX: epirubitsiin (50 mg/m² boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), tsisplatiin (60 mg/m² kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiin (625 mg/m² kaks korda päevas pideva ravina).
- EOF: epirubitsiin (50 mg/m² boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), oksaliplatiin (130 mg/m² kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga kolme nädala järel) ja 5-FU (200 mg/m² ööpäevas püsiinfusiooni teel tsentraalse veenitee kaudu).
- EOX: epirubitsiin (50 mg/m² boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), oksaliplatiin (130 mg/m² kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga kolme nädala järel) ja kapetsitabiin (625 mg/m² kaks korda päevas pideva ravina).

Esmased efektiivsuse analüüsid protokollijärgses populatsioonis demonstreerisid samaväärsust üldise elulemuse suhtes kapetsitabiinil ja 5-FU-baseeruvate raviskeemide võrdlemisel (riskimäär 0,86; 95% CI 0,8...0,99) ning oksaliplatiinil ja tsisplatiinil baseeruvate raviskeemide võrdlemisel (riskimäär 0,92; 95% CI 0,80...1,1). Keskmise üldine elulemus kapetsitabiinil baseeruvate raviskeemide korral oli 10,9 kuud ja 5-FU-baseeruvate raviskeemide korral 9,6 kuud. Keskmise üldine elulemus tsisplatiinil baseeruvate raviskeemide korral oli 10,0 kuud ja oksaliplatiinil baseeruvate raviskeemide korral 10,4 kuud.

Kapetsitabiini on kasutatud ka kombinatsioonis oksaliplatiiniga kaugelearenenud maovähi raviks. Kapetsitabiini monoterapia uuringud näitavad, et kapetsitabiin on toimiv kaugelearenenud maovähi raviv.

Käärsoole, kolorektaalne ja kaugelearenenud maovähk: metaanalüüs

Kuue kliinilise uuringu (uuringud SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) metaanalüüs toetab 5-FU asendamist kapetsitabiiniga monoterapia ja kombinatsioonravi puhul seedetrakti vähi ravis. Kombineeritud analüüs hõlmab 3097 kapetsitabiini sisaldavat ravi saanud patsienti ja 3074 5-FU-d sisaldavat ravi saanud patsienti. Keskmise üldine elulemus oli 703 päeva ((95% CI: 671; 745) kapetsitabiini sisaldavat ravi saanud patsientidel ja 683 päeva (95% CI: 646; 715) 5-FU-d sisaldavat ravi saanud patsientidel. Üldise elulemuse riskimäär oli 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489), mis näitab, et kapetsitabiini sisaldavad raviskeemid on samaväärsed 5-FU-d sisaldavate raviskeemidega.

Rinnanäärmevähk

Kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsioonravi lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme vähi korral

Ühe multitsentrilise randomiseeritud ja kontrollitud III faasi kliinilise uuringu andmete põhjal sobib kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsioon lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärme esimese rea ravimiks, kui antratsükliini sisaldav tsütotoksiline kemoterapia pole andnud tulemusi. Nimetatud uuringus manustati 255-le patsiendile kapetsitabiini (1250 mg/m² päevas 2 nädala vältel, millel järgnes 1-nädalane vaheperiood) ja dotsetakseeli (75 mg/m² ühetunnilise infusioonina iga 3 nädala järel) ning 256 patsiendile manustati ainult dotsetakseeli (100 mg/m² ühetunnilise infusioonina iga 3 nädala järel). Elulemus oli pikem kapetsitabiin + dotsetakseeli kombinatsiooni grupis (p=0,0126). Keskmise elulemus oli vastavalt 442 päeva (kapetsitabiin + dotsetakseel) ja 352 päeva (ainult dotsetakseel). Objekttiivne ravivastus (uurijate hinnangul) oli 41,6% (kapetsitabiin + dotsetakseel) ning 29,7% (ainult dotsetakseel); p=0,0058. Progresseerunud haiguse väljakujunemise aeg oli pikem kapetsitabiin + dotsetakseeli grupis (p<0,0001). Keskmise progressioonivaba periood oli vastavalt 186 (kapetsitabiin + dotsetakseel) ja 128 päeva (ainult dotsetakseel).

Kapetsitabiini monoterapia pärast ebaõnnestunud ravi taksaane ja antratsükliini sisaldava kemoterapiaga ja neile, kellele antratsükliinravi ei ole näidustatud.

Kahe multitsentrilise II faasi kliinilise uuringu tulemused kinnitavad kapetsitabiini monoterapia sobivust patsientidele, kelle puhul taksaane ja antratsükliini sisaldav kemoterapia ei andnud tulemust või kelle puhul ei ole näidustatud edasine ravi antratsükliiniga. Nende uuringute käigus raviti kapetsitabiiniga kokku 236 patsienti (2-nädalaste tsüklitena 1250 mg/m² päevas 2 nädala vältel, millele järgnes 1-nädalane vaheperiood). Objektiivne ravivastus (uurijate hinnangul) oli 20% (esimene uuring) ning 25% (teine uuring). Keskmised progressioonivabad perioodid olid vastavalt 93 ja 98 päeva. Keskmise elulemus oli 384 ja 373 päeva.

Kõik näidustused

14 kliinilise uuringu meta-analüüs andmetega enam kui 4700-lt patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoterapiat või kapetsitabiini kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel (käärsoole, kolorektaalne, mao- ja rinnavähk), näitas pikemat üldist elulemust kapetsitabiini saanud patsientidel, kellel tekkis käe-jala sündroom, kui patsientidel, kellel seda ei tekkinud: keskmine üldine elulemus 1100 päeva (95% CI 1007; 1200) vs 691 päeva (95% CI 638; 754) riskimääraga 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama viidatav ravim, mis sisaldab kapetsitabiini sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta käärsoole ja pärasoole adenokartsinoomi, mao adenokartsinoomi ja rinnanäärme kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kapetsitabiini farmakokineetikat on uuritud annuste vahemikus 502...3514 mg/m² päevas. 1. ja 14. päeval mõõdetud kapetsitabiini, 5'-deoksü-5-fluorotsütidini (5'-DFCR) ja 5'-deoksü-5-fluorouridiini (5'-DFUR) parameetrid olid sarnased. 5-FU AUC oli 14. päeval 30...35% kõrgem. Kapetsitabiini annuse vähendamine langetas süsteemse 5-FU moodustumist enam kui annusele vastavalt, mis viitab aktiivse metaboliidi mittelineaarsele farmakokineetikale.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub kapetsitabiin seedetraktist kiiresti ja hästi, millele järgneb ulatuslik metaboliitide moodustumine (5'-DFCR, 5'-DFUR). Ravimi manustamine koos toiduga vähendab kapetsitabiini imendumist, kuid mõjutab vähe 5'-DFUR-i AUC-d ja sellest tekkiva metaboliidi 5-FU AUC-d. 14. päeval pärast ravimi söögijärgset manustamist annuses 1250 mg/m² olid kapetsitabiini, 5'-DFCR-i, 5'-DFUR-i, 5-FU ja FBAL-i maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 ja 5,46 µg/ml. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati vastavalt 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 ja 3,34 tunni möödudes. AUC_{0-∞} väärtused olid vastavalt 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 ja 36,3 µg*tunnis/ml.

Jaotumine

In vitro uuringutes, kus kasutati inimese vereplasmat, leiti, et kapetsitabiin, 5'-DFCR, 5'-DFUR ja 5-FU seonduvad plasmavalkudega vastavalt 54%, 10%, 62% ja 10% ulatuses, peamiselt albumiinidega.

Biotransformatsioon

Kapetsitabiin metaboliseerub esmaselt maksa karboksüülesteraasi vahendusel 5'-DFCR-ks ning edasi tsütidiindeaminaasi vahendusel (mida leidub peamiselt maksas ja tuumori kudedes) 5'-DFUR-ks. Viimase katalüüsi 5-FU-ks teostab tümidiini fosforülaas (ThyPase). Tümidiini fosforülaasi sisaldavad tuumorikoed, kuid samuti normaalsed koed; viimased siiski vähemal hulgal. Kapetsitabiini astmeline biotransformatsioon 5-FU-ks viib toimeaine kuhjumiseni tuumorirakkudes; kolorektaalse tuumori korral eriti viimase stroomarakkudes. Kapetsitabiini suukaudse manustamise järgselt kolorektaalsel vähki põdevatele patsientidele oli 5-FU kontsentratsioonide suhe vähikoes ja kõrvalasetsevates kudedes 3,2 (tulemused varieerusid 0,9-st 8,0-ni). 5-FU kontsentratsioonide suhe vähikoes ja plasmas

oli 21,4 (varieerudes 3,9-st 59,9-ni; n=8), tervete kudede ja plasma suhe oli 8,9 (varieerudes 3,0-st 25,8-ni; n=8). Tümidini fosforülaasi aktiivsus oli mõõtmiste andmetel 4 korda suurem primaarse kolorektaalse vähi koes võrreldes kõrvalasetsevate kudedega. Immunohistokeemiliste uuringute andmetel esineb tümidini fosforülaasi rohkem tuumori stroomarakkudes.

5-FU metaboliseerub ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vahendusel edasi palju vähem toksilisemaks dihidro-5-fluorouratsiiliks (FUH₂). Dihidropürimidinaas lõhustab pürimidiinringi 5-fluoroureidopropioonhappeks (FUPA). Lõpuks muudab β-ureidopropionaas FUPA α-fluoro-β-alaniiniks (FBAL), mis väljutatakse uriiniga. Dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsus limiteerib protsessi aktiivsust. DPD puudulikkus võib põhjustada kapetsitabiini toksilisuse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Eritumine

Kapetsitabiini, 5'-DFCR-i, 5'-DFUR-i, 5-FU ja FBAL-i eliminatsiooni poolväärtusajad olid vastavalt 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 ja 3,23 tundi. Kapetsitabiin ja selle metaboliidid elimineeruvad organismist peamiselt uriiniga; 95,5 % manustatud kapetsitabiinannusest leiti uriinist. Eritumine väljaheitega oli minimaalne (2,6%). Peamiseks uriinist leitud metaboliidiks oli FBAL (57% manustatud annusest). Umbes 3% manustatud annusest eritus muutumatul kujul.

Kombineeritud ravi

I faasi uuringud, milles hinnati kapetsitabiini mõju dotsetakseeli või paklitakseeli farmakokineetikasse ja vastupidi, ei näidanud kapetsitabiini toimet dotsetakseeli või paklitakseeli farmakokineetikasse (C_{max} ja AUC) ega dotsetakseeli või paklitakseeli toimet 5'-DFUR farmakokineetikasse.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Patsientide erirühmade farmakokineetika uuring viidi läbi 505-l kolorektaalset vähki põdeval patsiendil, kellele manustati kapetsitabiini 1250 mg/m² kaks korda päevas. Sugu, maksametastaaside olemasolu või puudumine ravi alustamisel, *Karnofsky Performance* staatus või üldbilirubiini, albumiini, ASAT-i ja ALAT-i seerumikontsentratsioon ei mõjutanud oluliselt 5-FU, 5'-DFUR-i ja FBAL-i farmakokineetikat.

Maksametastaasidest tingitud maksakahjustusega patsiendid

Uuring kolorektaalse vähiga patsientidel on näidanud, et kergekujuline või mõõdukas maksafunktsiooni häire, mis on tingitud maksametastaasidest, põhjustab kapetsitabiini biosaadavuse ja 5-FU moodustumise suurenemist võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide osas andmed farmakokineetika kohta puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid

Farmakokineetika uuring vähihaigetel näitas, et kerge kuni raske neerukahjustus (kreatiini kliirensi vähenemine) ei mõjuta kapetsitabiini ega 5-FU farmakokineetikat. Kreatiini kliirens mõjutab aga 5'-DFUR-i ja FBAL-i farmakokineetikat: kreatiini kliirensi vähenemisel 50% võrra suurenes AUC vastavalt 35% ja 114%. Metaboliit FBAL antiproliferatiivset aktiivsust ei oma.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüs 27 kuni 86-aastastel patsientidel (46% (234) olid 65-aastased või vanemad) näitas, et vanus ei mõjuta 5'-DFUR-i ja 5-FU farmakokineetikat. FBAL-i AUC suurenes seoses vanusega (20% vanuse lisandumisel suurenes FBAL-i AUC 15%). AUC suurenemine oli ilmselt seotud neerufunktsiooni halvenemisega eakamatel patsientidel.

Etmilised faktorid

Kapetsitabiini 14 päeva jooksul kaks korda päevas 825 mg/m² suukaudse manustamise järgselt oli jaapanlastest patsientidel (n=18) kapetsitabiini C_{max} ligikaudu 36% madalam ja AUC 24% madalam kui kaukaaslastest patsientidel (n=22). Jaapanlastest patsientidel oli ka FBAL-i C_{max} ligikaudu 25% madalam ja FBAL-i AUC 34% madalam kui kaukaaslastest patsientidel. Nende erinevuste kliiniline olulisus pole teada. Teiste metaboliitide (5'-DFCR, 5'-DFUR ja 5-FU) puhul märkimisväärset erinevust ei esinenud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse uuringutes makaakidele ja hiirtele igapäevaselt suukaudselt manustatud kapetsitabiin põhjustas toksilist toimet seedetraktile ning lümfi- ja vereloomesüsteemile, mis on fluoropürimidiinide puhul tüüpiline. Nimetatud toksilised toimed olid pöörduvad. Kapetsitabiini manustamisega seoses täheldati ka toksilist toimet nahale, millele olid iseloomulikud degeneratiivsed/regressiivsed nahamuutused. Maksa- või kesknärvisüsteemi toksilisust ei täheldatud. Kardiovaskulaarset toksilisust (näiteks PR- või QT-intervalli pikenemist) kirjeldati makaakide puhul, kui ravimit manustati 100 mg/kg intravenoosselt, samas suukaudsete korduvate annuste manustamisel 1379 mg/m² päevas sarnast toimet ei leitud.

Kaheaastane kartsinogeensuse uuring hiirtel ei tõendanud kapetsitabiini kartsinogeensust.

Standardsetes fertiilsusuuringutes leiti viljakuse langust emastel hiirtel, kellele manustati kapetsitabiini, kuid nimetatud toime oli pöörduv ravimivaba perioodi järgselt. Lisaks täheldati 13-nädalases uuringus isastel hiirtel atroofilisi ja degeneratiivseid muutusi reproduktiivorganites, kuid ka see toime osutus pöörduvaks ravimivaba perioodi järel (vt lõik 4.6).

Hiirtel teostatud embrüotoksilisuse ja teratogeensuse uuringutes leiti ravimil annusest sõltuvat loote resorptsiooni põhjustavat ja teratogeenset toimet. Ravimi suurte annuste kasutamisel sagesid ahvidel embrüoletaalsuse ja abortide juhud, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud.

Kapetsitabiin ei osutunud mutageenseks *in vitro* bakterite kultuuril (Ames'i test) ega imetaja rakukultuuril (hiina hamstri V79/HPRT geenmutatsiooni test). Siiski, sarnaselt teistele nukleosiidi analoogidele oli kapetsitabiin klastogeenne inimese lümfotsüütide suhtes *in vitro*; samuti osutusid positiivseteks hiire luuüdi mikronukleuste testid *in vivo*.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoos

Mikrokristalliline tselluloos

Hüpromelloos

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Makrogool (400)

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Capicitabine Teva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC - alumiiniumblister, mis sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 60 tabletti.

Capicitabine Teva 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

PVC/PE/PVDC - alumiiniumblister, mis sisaldab 10 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 120 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Järgida tuleb tsütotoksiliste ravimite ohutu käsitlemise nõudeid.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Capicitabine Teva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/12/761/001

Capicitabine Teva 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/12/761/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. aprill 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. jaanuar 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305,
74770 Opava-Komarov
Tšehhi Vabariik

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holland

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Str. 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80., Krakow
31-546
Poola

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Capecitabine Teva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
capecitabinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kapetsitabiini.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi, lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/761/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Capecitabine Teva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Capecitabine Teva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
capecitabinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

TEVA B.V

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Capecitabine Teva, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
capecitabinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg kapetsitabiini.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi, lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/761/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Capecitabine Teva 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Capecitabine Teva, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
capecitabinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

TEVA B.V

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Capecitabine Teva, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid Capecitabine Teva, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid kapetsitabiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Capecitabine Teva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Capecitabine Teva võtmist
3. Kuidas Capecitabine Teva't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Capecitabine Teva't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Capecitabine Teva ja milleks seda kasutatakse

Capecitabine Teva kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse tsütostaatikumideks. Tsütostaatikumid peatavad vähirakkude kasvu. Capecitabine Teva sisaldab kapetsitabiini, mis ise ei ole tsütostaatikum. Alles pärast imendumist organismis muutub see aine toimivaks kasvjavastaseks ravimiks (rohkem kasvajakoes kui normaalsetes kudedes).

Capecitabine Teva't kasutatakse käärsoole-, pärasoole-, mao- või rinnanäärmevähi raviks. Peale selle kasutatakse Capecitabine Teva't veel käärsoolevähi taastekke ärahoidmiseks pärast kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist.

Capecitabine Teva't võib kasutada üksinda või kombinatsioonis teiste ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Capecitabine Teva võtmist

Capecitabine Teva't ei tohi võtta

- kui olete kapetsitabiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Te peate informeerima arsti, kui te teate, et teil esineb allergiat või ülitundlikkust selle ravimi suhtes;
- kui teil on varem esinenud raskeid allergilisi reaktsioone fluoropürimidiinravi suhtes (vähivastaste ravimite rühm, nt fluorouratsiil);
- kui te olete rase või toidate last rinnaga;
- kui teil on veres väga vähe valgeid vereliblesid või vereliistakuid (leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia);
- kui teil on raskeid probleeme maksa või neerudega;
- kui te teate, et teil puudub täielikult ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsus (täielik DPD puudulikkus),
- kui te saate praegu või olete viimase 4 nädala jooksul saanud ravi brivudiiniga osana *herpes zoster*'i (tuulerõuged või vöötohatis) ravist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Capecitabine Teva võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui te teate, et teil esineb ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) osaline vaegus
- kui teie pereliikmel on osaline või täielik dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) ensüümi puudulikkus
- kui teil on maksa- või neeruhaigus;
- kui teil on või on kunagi olnud südamehaiguseid (näiteks ebaregulaarne südame löögisagedus või valu rinnus, lõuas ja seljas, mille on kutsunud esile füüsiline pingutus ja mille põhjuseks on probleemid südame verooluga;
- kui teil on mõni ajuhaigus (nt vähk, mis on levinud ajju või närvide kahjustus (neuroopaatia);
- kui teil on kaltsiumi tasakaaluhäired (see on nähtav vereanalüüsides);
- kui teil on suhkurtõbi;
- kui teil ei püsi toit või vesi sees raskekujulise iivelduse ja oksendamise tõttu;
- kui teil on kõhulahtisus;
- kui teil on või tekib veetustumine (dehüdratsioon);
- kui teil on veres ionide tasakaalu häired (elektrolüütide tasakaalu häire, nähtav vereanalüüsides);
- kui teil on esinenud silmaprobleeme, kuna te võite vajada silmade erilist jälgimist;
- kui teil on tekkinud raske nahareaktsioon.

DPD vaegus: DPD puudulikkus on geneetiline seisund, millega tavaliselt ei kaasne terviseprobleeme, kui te ei tarbi teatud ravimeid. Kui teil on DPD puudulikkus ja te võtate Capecitabine Teva'i, on teil suurenenud risk tõsiste kõrvaltoimete avaldumiseks (loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi alustamist soovitatakse kontrollida DPD puudulikkuse suhtes. Kui teil puudub ensüümi aktiivsus, siis te ei tohi Capecitabine Teva'i võtma. Vähenenud ensüümi aktiivsuse (osalise vaeguse) korral võib arst määrata teile vähendatud annuse. Ka negatiivse DPD vaeguse testi tulemuse korral võivad siiski esineda rasked ja eluohtlikud kõrvaltoimed.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui olete mures mõne kõrvaltoime pärast või kui te märkate muid kõrvaltoimeid, mida ei ole infolehes loetletud (vt lõik 4 Võimalikud kõrvaltoimed).

Lapsed ja noorukid

Kapetsitabiin ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Ärge andke kapetsitabiini lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja Capecitabine Teva

Teatage oma arstile või apteekrile enne ravi alustamist, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid. See on äärmiselt tähtis, sest kui te võtate korraga rohkem kui ühte ravimit, võib see tugevdada või nõrgendada nende ravimite toimet.

Te ei tohi võtta brivudiini (viirusevastane ravim vöötohatise või tuulerõugete raviks), kui teil on käimas ravi kapetsitabiiniga (kaasa arvatud ravivabadel perioodidel, mil te kapetsitabiini tablette ei võta).

Kui olete võtnud brivudiini, peate ootama vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist brivudiiniga ja enne ravi alustamist kapetsitabiiniga. Vt ka lõik „Ärge võtke Capecitabine Teva't“.

Samuti peate olema eriti ettevaatlik, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- podagraravimid (allopurinool);
- verd vedeldavad ravimid (kumariin, varfariin);
- krambi- ja lihasvärinate vastased ravimid (fenütoiin);
- teatud ravimid, mida kasutatakse erinevate vähkkasvajate või viirusinfektsioonide ravimiseks (interferoon alfa);
- radioterapia ja teatud vähiravimid (foolhape, oksaliplatiin, bevatsizumab, tsisplatiin, irinotekaan);
- ravimid, mida kasutatakse foliinhappe vaeguse ravimiseks.

Capecitabine Teva koos toidu ja joogiga

Capecitabine Teva't tuleb võtta kuni 30 minutit pärast sööki.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Capecitabine Teva't ei tohi kasutada, kui te olete rase või arvate end olevat rase.

Capecitabine Teva võtmise ajal ja 2 nädala jooksul pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit Capecitabine Teva'ga-ravi ajal ja 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Kui olete meespatsient ja teil on rasestumisvõimeline naissoost partner, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit Capecitabine Teva'ga-ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Capecitabine Teva võib põhjustada peeringlust, iiveldust või väsimust. Seega on võimalik, et Capecitabine Teva mõjutab teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Capecitabine Teva sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Capecitabine Teva sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Capecitabine Teva't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kapetsitabiini tohib välja kirjutada vaid vähivastases ravis kogenud arst.

Arst määrab teile ravimi annuse ja raviskeemi täpselt teie vajadusi arvestades. Capecitabine Teva annuse määramine põhineb teie keha pindalal. Seda arvutatakse teie pikkuse ja kehakaalu järgi. Tavaline annus täiskasvanutele on 1250 mg/m² keha pindala kohta, võetuna 2 korda päevas (hommikul ja õhtul). Toome siinkohal kaks näidet: 64 kg kaaluva ja 1,64 m pika inimese keha pindala on 1,7 m² ja ta peab võtma neli 500 mg tabletti ning ühe 150 mg tableti kaks korda päevas. 80 kgkaaluva ja 1,80 m pika inimese keha pindala on 2,00 m² ja ta peab võtma viis 500 mg tabletti kaks korda päevas.

Arst ütleb teile, millist annust, millal ja kui kaua te peate võtma.

Arst võib pidada vajalikuks, et te võtate kombineeritult 150 mg ja 500 mg tablette.

- Võtke tablette vastavalt arsti ettekirjutusele **hommikul ja õhtul**.
- Võtke tabletid **30 minuti jooksul pärast sööki** (pärast hommiku- ja õhtusööki) ja **neelake need tervelt koos veega. Ärge tablette purustage ega tükeldage. Kui te ei saa Capecitabine Teva tablette tervelt neelata, õelge seda oma tervishoiutöötajale.**
- Ülimalt oluline on võtta ravimit täpselt arsti ettekirjutuse kohaselt.

Capecitabine Teva tablette võetakse tavaliselt 14 päeva järjest. Sellele järgneb 7-päevane ravipaus (siis tablette ei võeta). See 21-päevane periood on üks ravitsükkel.

Kombinatsioonis teiste ravimitega võib tavaline annus täiskasvanutele olla vähem kui 1250 mg/m² keha pindala kohta ja teil võib olla vaja tablette võtta teistsuguse ajavahemiku jooksul (nt iga päev ilma ravipausita).

Kui te võtate Capecitabine Teva't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Capecitabine Teva't rohkem kui ette nähtud, pöörduge oma arsti poole nii kiiresti kui võimalik, enne kui võtate järgmise annuse.

Kui võtate ettemääratud annusest palju rohkem kapetsitabiini võib teil tekkida kõrvaltoimeid nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, mao- või suupõletik või -haavand, kõhu või seedekulgla valu või verejooks või luuüdi depression (teatud vereliblde vähenemine). Rääkige koheselt oma arstiga, kui teil esineb mõni nendest sümptomitest.

Kui te unustate Capecitabine Teva't võtta

Ärge võtke unustatud annust üldse. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Selle asemel jätkake oma tavapärase annustamisskeemiga ja pidage nõu oma arstiga.

Kui te lõpetate Capecitabine Teva võtmise

Kapetsitabiinravi lõpetamisega ei kaasne mingeid kõrvaltoimeid. Kui te tarvitate kumariinirühma antikoagulante (mis sisaldavad nt fenprokumooni), võib arst pidada vajalikuks antikoagulandi annuste muutmist kapetsitabiini manustamise lõpetamisel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

LÕPETAGE otsekohe ravi Capecitabine Teva'ga ning võtke ühendust oma arstiga, kui tekib ükskõik milline järgmistest nähtudest:

- **Kõhulahtisus:** kui iste sageneb nelja või enama korra võrreldes tavalise istega iga päev või kõhulahtisust esineb öösiti.
- **Oksendamine:** kui te oksendate sagedamini kui üks kord 24 tunni jooksul.
- **Iiveldus:** kui teil kaob söögiisu ning iga päev söödud toidu hulk on tunduvalt väiksem kui tavaliselt.
- **Stomatiit:** kui suus ja/või neelus tekib valu, punetus, turse või haavandid.
- **Käte-jalgade nahareaktsioon:** kui käed ja/või jalad valutavad, on turses, punetavad või surisevad.
- **Palavik:** kui teil on palavik 38°C või rohkem.
- **Infektsioon:** kui teil tekivad infektsiooninähud, mida põhjustavad bakterid, viirused või muud mikroorganismid.
- **Valu rinnus:** kui teil tekib valu rinnaku keskosas, eriti kui see tekib kehalise koormuse ajal.
- **Stevensi-Johnsoni sündroom:** kui teil esineb valulik punetav või lillakas lööve, mis laieneb ning ilmnevad villid ja/või muud kahjustused limaskestadel (nt suus ja huultel), eriti kui teil esines eelnevalt valgustundlikkust, hingamisteede infektsioone (nt bronhiit) ja/või palavikku.
- **DPD vaegus:** kui teil on teadaolev DPD vaegus, on teil suurem risk Capecitabine Teva põhjustatud ägeda varajase toksilisuse ning raskete, eluohtlike või surmaga lõppevate kõrvaltoimete tekkeks (nt stomatiit, limaskestapõletik, kõhulahtisus, neutropeenia ja neurotoksilisus).
- **Angioödeem:** Pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate ükskõik millist järgmistest sümptomitest – võite vajada kiiret arstiabi: peamiselt näo, huulte, keele või kõri turse, mis võib takistada neelamist või hingamist, sügelus ja lööve. Need võivad olla angioödeemi nähud.

Varasel sekkumisel taanduvad need kõrvaltoimed tavaliselt 2...3 päeva jooksul pärast ravi katkestamist. Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui kõrvaltoimed ei möödu. Arst võib pidada vajalikuks alustada ravi uuesti väiksema annusega.

Kui esimese ravitsükli ajal esineb raske stomatiit (haavandid suus ja/või kurgus), limaskesta põletik, kõhulahtisus, neutropeenia (suurenenud infektsioonide risk) või neurotoksilisus, võib olla tegemist DPD puudulikkusega (palun vt lõik 2: Hoiatused ja ettevaatusabinõud).

Käe-jala nahareaktsioon võib viia sõrmejälgede kadumiseni, mis võib mõjutada teie isiku tuvastamist sõrmejälje skaneerimise teel.

Lisaks ülaltoodule on kapetsitabiini üksinda kasutamisel väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mida võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st, järgmised:

- kõhuvalu
- lööve, kuiv või sügelev nahk
- väsimus
- isutus

Need kõrvaltoimed võivad muutuda tõsisteks; seega on oluline, et kõrvaltoime tekkimisel te **alati informeerite otsekohe oma arsti**. Arst võib määrata väiksema annuse ja/või katkestada ajutiselt ravi Capecitabine Teva'ga. See vähendab võimalust, et kõrvaltoimeid tekib veel või et nad muutuvad rasketeks.

Teised kõrvaltoimed on:

Sagedased kõrvaltoimed (mida võib esineda kuni 1 inimesel 10-st) on:

- valgete või punaste vereliblede arvu vähenemine (nähtav analüüsidel)
- organismi vedelikuvaegus, kehakaalu vähenemine
- unetus (insomnia), depressioon
- peavalu, unisus
- pearinglus, ebanormaalne tunne nahas (tuimus või torkimistunne), maitsetundlikkuse muutused
- silmade ärritus, suurenenud pisaravool, silmade punetus (konjunktiviit)
- veenipõletik (tromboflebiit)
- hingeldus, ninaverejooks, köha, vesine nina
- külmavillid või teised herpesinfektsioonid
- kopsude või hingamisteede infektsioonid (nt kopsupõletik või bronhiit)
- verejooks sooltest, kõhukinnisus, valu ülakõhus, seedehäire, liigsed kõhugaasid, suukuivus
- naha lööve, juuste väljalangemine (alopeetsia), naha punetus, naha kuivus, sügelemine (kihelus), nahavärvuse muutused, nahaketendus, naha põletik, küünte kahjustused
- valu liigestes või jäsemetes, rindkeres või seljas
- palavik, jäsemete tursed, halb enesetunne
- maksafunktsioonihäired (nähtavad analüüsidel) ja suurenenud vere bilirubiini sisaldus (eritatakse maksa kaudu)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) on:

- vereinfektsioon, kuseteede infektsioon, nahainfektsioon, nina ja kurgu põletik, seeninfektsioonid, sh suus, gripp, mao- ja sooletrakti põletik, hambaabstsess
- nahaalused muhud (lipoom)
- vererakkude (sh vereliistakute) arvu vähenemine, vere vedeldumine (nähtav analüüsidel)
- allergia
- suhkurtõbi, kaaliumi madal tase veres, vaegtoitumus, glütseriidide kõrge tase veres
- segasusseisund, paanikahood, masendustunne, vähenenud suguiha
- kõneraskused, mälukahjustus, liigutuste koordinatsioonihäired, tasakaaluhäired, minestus, närvide kahjustus (neuropaatia) ja tundlikkusehäired
- hägune või topeltnägemine
- peapööritus, kõrvavalu
- ebataoline südamerütm ja südamepekslemine (arütmia), valu rinnus ja südameatakk (infarkt)
- verehüüve süvaveenis (tromboos), kõrge või madal vererõhk, kuumahood, külmad jäsemed, purpursed laigud nahal
- veeniummistus kopsus (kopsuemboolia), kollabeerunud kops, vere kõhimine, astma, hingeldus pingutusel

- soolte ummistus, vedeliku kogunemine kõhuõõnde, peen- või jämesoole, kõhu või söögitoru põletik, valu alakõhus, ebamugavustunne kõhus, kõrvetised (toidu tagasivool maost), veri väljaheites
- kollatõbi (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine)
- naha haavand ja villid, naha reaktsioon päikesevalgusele, peopesade punetamine, näo valu või turse
- liigeste paistetust või jäikus, luuvalu, lihaste nõrkus või jäikus
- vedeliku kogunemine neerudes, sagenenud öine urineerimine, inkontinentsus, veri uriinis, vere kreatiniini sisalduse tõus (märk neerude düsfunktsioonist)
- ebataoline verejooks tupest
- tursed (ödeem), külmavärinad ja kangus

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st) on muu hulgas:

- angioödeem (peamiselt näo, huulte, keele või kõri turse, sügelus ja lööve)

Mõned neist kõrvaltoimetest esinevad sagedamini, kui kapetsitabiini kasutatakse koos teiste vähiravimitega. Teised sellises olukorras täheldatud kõrvaltoimed on järgmised:

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere naatriumi, magneesiumi või kaltsiumi sisalduse langus, vere suhkrusisalduse tõus
- närvivalu
- helin või sumin kõrvus (tinnitus), kuulmise kadu
- veenipõletik
- luksumine, hääle muutused
- valu või muutunud/ebanormaalne tunne suus, valu lõuas
- higistamine, öised higistamishood
- lihaste spasmid
- raskused urineerimisel, veri või valk uriinis
- verevalum või süstekoha reaktsioon (põhjustatud samaaegselt süstitavatest ravimitest)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- pisarakanali kitsenemine või ummistus (lakrimaal kanali stenoos)
- maksapuudulikkus
- põletik, mis viib sapi eritamise düsfunktsioonin või takistuseni (kolestaatiline hepatiit)
- spetsiifilised muutused EKG-s (QT intervalli pikenemine)
- teatud tüüpi arütmiaid (sh ventrikulaarne fibrillatsioon, torsade de pointes ja bradükardia)
- silmapõletik, mis põhjustab silmavalu ja võimalikke nägemisprobleeme
- nahapõletik, mille puhul esinevad immuunsüsteemi haigusest tingitud punetavad, ketendavad laigud nahal

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- raske nahareaktsioon, näiteks nahalööve, haavandid ja villid, kaasa arvatud haavandid suus, ninas, suguelunditel, kätel, jalgadel ja silmades (silmade punetus ja turse)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Capecitabine Teva't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Capecitabine Teva sisaldab

- Toimeaine on kapetsitabiin.
Capecitabine Teva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kapetsitabiini.
Capecitabine Teva 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg kapetsitabiini.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: laktoos, mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat.
Tableti kate: makrogool 400, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Capecitabine Teva välja näeb ja pakendi sisu

Capecitabine Teva 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalsed kaksikkumerad heledat virsikuvärvi õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud „C“ ja teisel küljel „150“.

Tabletid on saadaval blistrites, mis sisaldavad 10 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pakendis on 60 tabletti.

Capecitabine Teva 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ovaalsed kaksikkumerad heledat virsikuvärvi õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud „C“ ja teisel küljel „500“.

Tabletid on saadaval blistrites, mis sisaldavad 10 õhukese polümeerikattega tabletti. Igas pakendis on 120 tabletti.

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Tootja

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tšehhi Vabariik

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Holland

Merckle GmbH
Ludwig Merckle Str. 3
89143 Blaubeuren
Saksamaa

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80., Krakow
31-546
Poola

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.