

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes

Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna (*capecitabinum*).

Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna (*capecitabinum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 15,6 mg laktozes.

Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 52,0 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir ovālas, abpusēji izliektas, gaišas persiku krāsas tabletes, 11,5 mm x 5,4 mm ar atzīmi „C” uz vienas puses un „150” uz otras.

Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir ovālas, abpusēji izliektas, gaišas persiku krāsas tabletes, 16,0 mm x 8,5 mm ar atzīmi „C” uz vienas puses un „500” uz otras.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Capecitabine Teva ir indicēts:

- adjuvantai terapijai pacientiem pēc III stadijas (C stadijas pēc *Duke* klasifikācijas) resnās zarnas vēža operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- progresējoša kuņģa vēža pirmās izvēles terapijai kombinācijā ar platīnu saturošiem līdzekļiem (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar docetakselu (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas. Iepriekšējā terapijas shēmā pacientam jābūt saņēmušam antraciklīnu;
- kā monoterapija pacientu ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai pēc neveiksmīgas ķīmijterapijas ar taksāniem un antraciklīnu saturošām ķīmijterapijas shēmām vai pacientiem, kuriem nav indicēta turpmāka antraciklīna terapija.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

Capecitabine Teva drīkst ordinēt tikai sertificēts ārsts ar pieredzi pretvēža zāļu lietošanā. Ārstēšanas pirmā cikla laikā ieteicama visu pacientu rūpīga novērošana.

Ja novēro progresējošu slimību vai pārāk izteiktu toksicitāti, terapija jāpārtrauc. Standarta un samazinātas devas aprēķini atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam kapecitabīna sākumdevām 1250 mg/m<sup>2</sup> un 1000 mg/m<sup>2</sup> ir sniegti attiecīgi 1. un 2. tabulā.

### Devas

Ieteicamās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu)

### Monoterapija

#### *Resnās zarnas, kolorektāls un krūts vēzis*

Lietojot monoterapijā, ieteicamā kapecitabīna sākuma deva resnās zarnas vēža adjuvantai terapijai, metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai vai lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai ir 1250 mg/m<sup>2</sup>, ko lieto divreiz dienā (no rīta un vakarā, kas atbilst kopējai dienas devai 2500 mg/m<sup>2</sup>) 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums. Adjuvanta terapija pacientiem ar III stadijas resnās zarnas vēzi ieteicama kopumā 6 mēnešus.

### Kombinēta terapija

#### *Resnās zarnas, kolorektāls un kuņģa vēzis*

Kombinētas terapijas gadījumā kapecitabīna ieteicamā sākuma deva jāsamazina līdz 800 – 1000 mg/m<sup>2</sup>, ja zāles lieto divreiz dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, vai līdz 625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā, ja zāles lieto bez pārtraukuma (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar irinotekānu, ieteicamā sākumdeva ir 800 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas, kam seko septiņu dienu pārtraukums, kombinējot ar 200 mg/m<sup>2</sup> irinotekāna devu 1. dienā. Bevacizumaba iekļaušana kombinētajā terapijā neietekmē kapecitabīna sākuma devu. Premedikāciju, lai uzturētu atbilstošu šķidruma daudzumu organismā un nodrošinātu pretvemšanas efektu, saskaņā ar cisplatīna zāļu aprakstu jāsaņem pirms cisplatīna lietošanas pacientiem, kuri saņem kapecitabīna un cisplatīna kombināciju. Pacientiem, kuri saņem kapecitabīna un oksaliplatīna kombināciju, ieteicama premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem saskaņā ar oksaliplatīna zāļu aprakstu. Adjuvanta terapija pacientiem ar III stadijas resnās zarnas vēzi ieteicama 6 mēnešus.

#### *Krūts vēzis*

Kombinējot ar docetakselu, ieteicamā kapecitabīna sākuma deva metastātiska krūts vēža ārstēšanai ir 1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, kombinācijā ar docetakselu - 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem, kuri lieto kapecitabīna un docetaksela kombinēto terapiju, saskaņā ar docetaksela zāļu aprakstu pirms docetaksela lietošanas jāsaņem premedikācija ar perorāliem kortikosteroīdiem, piemēram, deksametazonu.

### Capecitabine Teva devas aprēķināšana

1. tabula. Standarta un samazinātas devas aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, ja kapecitabīna sākuma deva ir 1250 mg/m<sup>2</sup>

	Devas līmenis 1250 mg/m <sup>2</sup> (divreiz dienā)				
	Pilna deva 1250 mg/m <sup>2</sup>	150 mg un/vai 500 mg tablešu skaits lietošanas reizē (katrai lietošanas reizei jābūt no rīta un vakarā)		Samazināta deva (75%) 950 mg/m <sup>2</sup>	Samazināta deva (50%) 625 mg/m <sup>2</sup>
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Deva lietošanas reizē (mg)	150 mg	500 mg	Deva lietošanas reizē (mg)	Deva lietošanas reizē (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

2. tabula. Standarta un samazinātas devas aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, ja kapecitabīna sākuma deva ir 1000 mg/m<sup>2</sup>

	Devas līmenis 1000 mg/m <sup>2</sup> (divreiz dienā)				
	Pilna deva 1000 mg/m <sup>2</sup>	150 mg un/vai 500 mg tablešu skaits lietošanas reizē (katrai lietošanas reizei jābūt no rīta un vakarā)		Samazināta deva (75%) 750 mg/m <sup>2</sup>	Samazināta deva (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Deva lietošanas reizē (mg)	150 mg	500 mg	Deva lietošanas reizē (mg)	Deva lietošanas reizē (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

### Devas pielāgošana terapijas laikā

#### *Vispārēji ieteikumi*

Kapecitabīna lietošanas izraisītu toksicitāti var ārstēt ar simptomātisku terapiju un/vai pielāgojot devu (pārtraucot terapiju vai samazinot devu). Ja deva samazināta, to vēlāk nedrīkst palielināt. Tajos

toksicitātes gadījumos, kas, pēc ārstējošā ārsta uzskatiem, nav nopietni vai dzīvību apdraudoši, piemēram, alopēcija, garšas sajūtas pārmaiņas, nagu pārmaiņas, terapiju var turpināt ar to pašu devu bez tās samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas. Pacienti, kas lieto kapecitabīnu, jāinformē par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt ārstēšanu, ja rodas vidēji smaga vai smaga toksicitāte. Kapecitabīna devas, kas netika lietotas toksicitātes dēļ, neaizstāj. Turpmāk norādīta ieteicamā devas pielāgošana toksicitātes gadījumā.

3. tabula. Kapecitabīna devas samazināšanas shēma (3 nedēļu ilgs cikls vai ilgstoša terapija)

<b>Toksicitātes pakāpes*</b>	<b>Devas maiņa ārstēšanas kursa laikā</b>	<b>Devas pielāgošana jaunam ciklam/devai (% no sākuma devas)</b>
• 1. pakāpe	Devu saglabā	Devu saglabā
• 2. pakāpe		
-1. izpausme	Pārtrauc lietošanu līdz 0-1. pakāpes atjaunošanai	100 %
-2. izpausme		75 %
-3. izpausme		50 %
-4. izpausme	Pilnīgi pārtrauc terapiju	Nav piemērojams
• 3. pakāpe		
-1. izpausme	Pārtrauc lietošanu līdz 0-1. pakāpes atjaunošanai	75 %
-2. izpausme		50 %
-3. izpausme	Pilnīgi pārtrauc terapiju	Nav piemērojams
• 4. pakāpe		
-1. izpausme	Pilnīgi pārtrauc terapiju vai, ja ārsts uzskata par nepieciešamu pacientam turpināt terapiju, pārtrauc lietošanu līdz 0-1. pakāpes atjaunošanai	50 %
- 2. izpausme	Pilnīgi pārtrauc terapiju	Nav piemērojams

\* Saskaņā ar Kanādas Nacionālā vēža institūta Klīnisko pētījumu grupas (NCIC CTG - National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group) vispārējiem toksicitātes kritērijiem (1. versija) vai Vēža terapijas vērtēšanas programmas vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE- Common Terminology Criteria for Adverse Events), ASV Nacionālais Vēža institūts, 4.0 versija. Par plaukstu-pēdu sindromu un hiperbilirubinēmiju skatīt 4.4. apakšpunktu.

### Hematoloģija

Pacientus, kuriem neitrofilo leikocītu skaits sākotnēji ir  $<1,5 \times 10^9/l$  un/vai trombocītu skaits ir  $<100 \times 10^9/l$ , ārstēt ar kapecitabīnu nedrīkst. Ja neplānotās laboratoriskās pārbaudēs ārstēšanas cikla laikā atklāts, ka neitrofilo leikocītu skaits kļuvis mazāks par  $1,0 \times 10^9/l$  vai ka trombocītu skaits kļuvis mazāks par  $75 \times 10^9/l$ , ārstēšana ar kapecitabīnu jāpārtrauc.

Devas maiņa toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto 3 nedēļu cikla veidā kombinācijā ar citām zālēm  
Devas maiņu toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto 3 nedēļu cikla veidā kombinācijā ar citām zālēm, jāveic saskaņā ar iepriekš redzamo 3. tabulu par kapecitabīnu un atbilstoši attiecīgajam(-iem) citu zāļu aprakstam(-iem).

Terapijas cikla sākumā, ja indicēta vai nu kapecitabīna, vai citu zāļu terapijas atlikšana, visu zāļu lietošana jāatliek līdz brīdim, kad rodas atbilstība prasībām visu zāļu lietošanas atsākšanai.

Ja ārstēšanas cikla laikā rodas toksiska reakcija, ko ārsts neuzskata par saistītu ar kapecitabīna lietošanu, ārstēšana ar kapecitabīnu jāturpina, un saskaņā ar atbilstošo zāļu aprakstu jāpielāgo otru zāļu deva.

Ja citu zāļu lietošana tiek pilnīgi pārtraukta, kapecitabīna lietošanu var atsākt, ja ir panākta atbilstība visiem kapecitabīna terapijas atsākšanas nosacījumiem.

Šis ieteikums ir attiecināms uz visām indikācijām un visām īpašām pacientu grupām.

*Devas maiņa toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto ilgstoši kombinācijā ar citām zālēm*

Devas maiņu toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto ilgstoši kombinācijā ar citām zālēm, jāveic saskaņā ar iepriekš redzamo 3. tabulu par kapecitabīnu un atbilstoši attiecīgajam citu zāļu aprakstam.

*Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām*

*Aknu darbības traucējumi*

Nav pietiekami daudz datu par lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu. Nav pieejami dati par cirozes vai hepatīta izraisītiem aknu darbības traucējumiem.

*Nieru darbības traucējumi*

Kapecitabīns ir kontraindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min [*Cockcroft* un *Gault*]). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) ir palielināts 3. vai 4. pakāpes blakusparādību rašanās biežums, salīdzinot ar vispārējo populāciju. Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams samazināt sākuma devu līdz 75 % no sākuma devas 1250 mg/m<sup>2</sup>. Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas samazināšana, lietojot sākuma devu 1000 mg/m<sup>2</sup>. Pacientiem ar vieglas pakāpes nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) sākuma deva nav jāpielāgo. Ja pacientam terapijas laikā rodas 2., 3. vai 4. pakāpes blakusparādības, ieteicama rūpīga novērošana un tūlītēja terapijas pārtraukšana, kā arī turpmākās devas pielāgošana pēc iepriekš 3. tabulā sniegtajiem norādījumiem. Ja aprēķinātais kreatinīna klīrenss ārstēšanas laikā samazinās zem 30 ml/min, Capecitabine Teva lietošana ir jāpārtrauc. Šie ieteikumi par devas pielāgošanu nieru darbības traucējumu gadījumā attiecas gan uz monoterapiju, gan kombinēto terapiju (skatīt arī apakšpunktu “Gados vecāki pacienti” tālāk).

*Gados vecāki pacienti*

Kapecitabīna monoterapijas laikā sākuma deva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ≥ 60 gadu vecumā daudz biežāk radās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem. Lietojot kapecitabīnu kombinācijā ar citām zālēm, gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) radās vairāk 3. un 4. pakāpes blakusparādību nekā gados jaunākiem pacientiem, to vidū tādas, kuru dēļ lietošana bija jāpārtrauc. Ieteicama ≥ 60 gadu vecu pacientu rūpīga novērošana.

- *Lietojot kombinācijā ar docetakselu, 60 gadus veciem un vecākiem pacientiem pieauga 3. vai 4. pakāpes ar terapiju saistīto blakusparādību un ar terapiju saistīto nopietno blakusparādību biežums (skatīt 5.1. apakšpunktu). 60 gadus veciem un vecākiem pacientiem ieteicams samazināt kapecitabīna sākuma devu līdz 75% (950 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā). Ja ≥ 60 g.v. pacientiem, kuri saņem samazinātu kapecitabīna sākuma devu kombinācijā ar docetakselu, nenovēro toksiskas reakcijas, kapecitabīna devu var piesardzīgi palielināt līdz 1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā.*

*Pediātriskā populācija*

Kapecitabīns nav piemērots lietošanai pediātriskajā populācijā resnās zarnas, taisnās zarnas, kuņģa un krūts vēža indikāciju gadījumos.

*Lietošanas veids*

Capecitabine Teva tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, 30 minūtes pēc ēšanas.

Capecitabine Teva tabletes nedrīkst saspīest vai sagriezt.

### **4.3. Kontraindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām vai fluoruracilu.
- Anamnēzē smagas un neparedzētas reakcijas uz fluorpirimidīna terapiju.
- Zināms dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) pilnīgs deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.
- Pacienti ar smagu leikopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju.
- Pacienti ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem.
- Pacienti ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min).
- Nesen saņemta vai vienlaicīga ārstēšana ar brivudīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu par zāļu mijiedarbību).
- Ja ir kontrindikācijas jebkurām kombinācijā lietojamām zālēm, šīs zāles nedrīkst lietot.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Devas lielumu ierobežojoša toksicitāte

Devas lielumu ierobežojoša toksicitāte izpaužas ar caureju, sāpēm vēderā, sliktu dūšu, stomatītu un plaukstu-pēdu sindromu (plaukstu un pēdu ādas reakciju, palmāri-plantāru eritrodizestēziju). Lielākā daļa blakusparādību ir pārejošas, un to gadījumā terapija ilgstoši nav jāpārtrauc, lai gan var būt jāatceļ vai jāsamazina deva.

##### Caureja

Pacienti ar izteiktu caureju rūpīgi jānovēro un, ja rodas dehidratācija, jālieto šķidruma un elektrolītu aizstājterapija. Var lietot parastos pretcaurejas līdzekļus (piemēram, loperamīdu). Pēc *NCIC CTC* 2. pakāpes caureja ir definēta kā biežāka vēdera izeja 4 – 6 reizes dienā vai nakts laikā; 3. pakāpes caureja – kā biežāka vēdera izeja 7–9 reizes dienā vai nesaturēšana un malabsorbcija. 4. pakāpes caureja ir biežāka vēdera izeja  $\geq 10$  reizes dienā vai masīva asinis saturoša caureja, vai nepieciešama parenterāla atbalstoša terapija. Ja nepieciešams, i ir jāsamazina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Dehidratācija

Dehidratācija jānovērš vai jāārstē rašanās brīdī. Pacienti ar anoreksiju, astēniju, sliktu dūšu, vemšanu un caureju var strauji attīstīties dehidratācija. Dehidratācija var izraisīt akūtu nieru mazspēju, īpaši pacientiem, kuriem ir nieru darbības traucējumi, vai lietojot kapecitabīnu vienlaikus ar nefrotoksiskām zālēm. Dehidratācijas izraisīta akūta nieru mazspēja var beigties letāli. Ja rodas 2. (vai augstākas) pakāpes dehidratācija, kapecitabīna terapija nekavējoties jāpārtrauc un dehidratācija jāārstē. Terapiju nedrīkst atsākt līdz dehidratācijas likvidēšanai un provocējošo iemeslu korigēšanai vai kontrolei. Devu maiņai jāatbilst provocējošajām blakusparādībām atbilstoši nepieciešamībai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Plaukstu-pēdu sindroms

Plaukstu-pēdu sindroms ko sauc arī par plaukstu-pēdu ādas reakciju vai palmāri-plantāru eritrodizestēziju, vai ķīmijterapijas izraisītu pirkstu galu eritēmu. 1. pakāpes plaukstu-pēdu sindromu definē kā plaukstu un/vai pēdu nejutīgums, dizestēzija/parestēzija, kņudēšana, nesāpīgs pietūkums vai apsārtums un/vai diskomforts, kas netraucē pacienta parastās darbības.

2. pakāpe – plaukstu un/vai pēdu sāpīgs apsārtums un pietūkums un/vai diskomforts, kas traucē pacienta ikdienas darbības.

3. pakāpe – plaukstu un/vai pēdu mitrā zvīņošanās, čūlošanās, pūšļu veidošanās un stipras sāpes un/vai izteikts diskomforts, kuru dēļ pacients nevar strādāt vai veikt ikdienas darbības. Persistējošs vai smags plaukstu-pēdu sindroms (2. pakāpe vai augstāka) var novest pie pirkstu nospiedumu zuduma, kas varētu ietekmēt pacienta identificēšanu. Ja rodas pēdu un plaukstu sindroma 2. vai 3. pakāpe, kapecitabīna terapija jāpārtrauc, līdz izpausmes izzūd vai samazinās līdz 1. pakāpei. Pēc 3. pakāpes plaukstu-pēdu sindroma rašanās kapecitabīna turpmākās devas jāsamazina. Ja kapecitabīnu un cisplatīnu lieto kombinācijā, B6 vitamīna (piridoksīna) lietošana simptomātiskai vai sekundārai profilaktiskai plaukstu-pēdu sindroma ārstēšanai nav ieteicama, jo publicēti ziņojumi, ka tas var samazināt cisplatīna efektivitāti. Iegūti pierādījumi, ka dekspantenols ir efektīvs plaukstu-pēdu sindroma profilakses līdzeklis ar kapecitabīnu ārstētiem pacientiem.

### Kardiotoksicitāte

Fluorpirimidīna terapija ir saistīta ar kardiotoksicitāti, tostarp miokarda infarktu, stenokardiju, aritmijas, kardiogēnu šoku, pēkšņu nāvi un elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas (tostarp ļoti retus QT intervāla pagarināšanās gadījumus). Šīs nevēlamās blakusparādības biežāk var rasties pacientiem ar koronāro sirds slimību anamnēzē. Pacientiem, kuri lietoja kapecitabīnu, ziņots par sirds ritma traucējumiem (tostarp kambaru fibrilāciju, *torsades de pointes* un bradikardiju), stenokardiju, miokarda infarktu, sirds mazspēju un kardiomiopātiju. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir nozīmīgas sirds slimības, aritmijas un stenokardija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Hipo- vai hiperkalciēmija

Kapecitabīna terapijas laikā ziņots par hipo- vai hiperkalciēmiju. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir hipo- vai hiperkalciēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Centrālās vai perifēriskās nervu sistēmas slimības

Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar centrālās vai perifēriskās nervu sistēmas slimību, piemēram, metastāzēm smadzenēs vai neiropātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Cukura diabēts vai elektrolītu līdzsvara traucējumi

Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar cukura diabētu vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem, jo kapecitabīna terapijas laikā šie traucējumi var pastiprināties.

### Antikoagulācija ar kumarīna atvasinājumu

Mijiedarbības pētījumā ar vienas varfarīna devas nozīmēšanu, novēroja būtisku S-varfarīna AUC (+57 %) palielināšanos. Šie rezultāti ļauj domāt par mijiedarbību, kuru, iespējams, izraisa kapecitabīna izraisīta citohroma P450 2C9 izoenzīmu sistēmas inhibēšana. Pacientiem, kuriem vienlaikus tiek veikta kapecitabīna un perorālo kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu terapija, stingri jānovēro antikoagulantu atbildes reakcija (INR vai protrombīna laiks) un attiecīgi jāpielāgo antikoagulanta deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Brivudīns

Brivudīnu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar kapecitabīnu. Pēc šādas zāļu mijiedarbības ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu. Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam starp ārstēšanas ar brivudīnu beigām un kapecitabīna terapijas sākšanu. Ārstēšanu ar brivudīnu var uzsākt 24 stundas pēc pēdējās kapecitabīna devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu). Netīšas brivudīna lietošanas gadījumā pacientiem, kuri tiek ārstēti ar kapecitabīnu, jāveic piemērotas darbības, lai samazinātu kapecitabīna toksicitāti. Ieteicams pacientu nekavējoties hospitalizēt. Jāuzsāk visi pasākumi, lai novērstu sistēmisku infekciju un dehidratāciju.

### Aknu darbības traucējumi

Tā kā nav pieejami dati par lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kapecitabīna lietošanas laikā rūpīgi jānovēro pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, neatkarīgi no tā, vai ir vai nav metastāzes aknās. Kapecitabīna lietošana jāpārtrauc, ja terapijas laikā bilirubīna līmenis paaugstinās  $> 3,0 \times \text{ANR}$  vai aknu aminotransferāžu (AsAT, AlAT) līmenis paaugstinās  $> 2,5 \times \text{ANR}$ . Kapecitabīna monoterapiju var atsākt, kad bilirubīna līmenis pazeminās līdz  $\leq 3,0 \text{ ANR}$  vai aknu aminotransferāžu līmenis pazeminās līdz  $\leq 2,5 \text{ ANR}$ .

### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – 50 ml/min) ir palielināts 3. un 4. pakāpes blakusparādību rašanās biežums, salīdzinot ar kopējo populāciju (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

### Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts

DPD aktivitāte ierobežo 5-fluoruracila katabolisma ātrumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem ar DPD deficītu ir paaugstināts ar fluorpirimidīniem saistītais toksicitātes risks, tai skaitā, piemēram, stomatīta, caurejas, gļotādas iekaisuma, neitropēnijas un neirotoksicitātes risks.



Ar DPD deficītu saistīta toksicitāte parasti rodas pirmajā ārstēšanas ciklā vai pēc devas palielināšanas.

#### Pilnīgs DPD deficīts

Pilnīgs DPD deficīts ir sastopams reti (0,01–0,5% eiropiešu). Pacientiem ar pilnīgu DPD deficītu ir augsts dzīvībai bīstamas vai letālas toksicitātes attīstības risks, un viņus nedrīkst ārstēt ar Capecitabine Teva (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Daļējs DPD deficīts

Aprēķināts, ka daļējs DPD deficīts skar 3–9% eiropiešu rases populācijas. Pacientiem ar daļēju DPD deficītu ir paaugstināts smagas un potenciāli dzīvībai bīstamas toksicitātes attīstības risks. Lai šo toksicitāti ierobežotu, jāapsver samazināta sākuma deva. DPD deficīts jāuzskata par rādītāju, kas jāņem vērā kopā ar citiem devas samazināšanas standarta pasākumiem. Sākuma devas samazināšana var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti. Ja nopietnas toksicitātes nav, turpmākās devas var palielināt, rūpīgi kontrolējot.

#### DPD deficīta testēšana

Lai gan optimāla testēšanas metodika pirms ārstēšanas ir neskaidra, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Capecitabine Teva ir ieteicama fenotipa un/vai genotipa testēšana. Ir jāņem vērā piemērojamas klīniskās vadlīnijas.

#### DPD deficīta genotipiskais raksturojums

Retu DPYD gēna mutāciju testēšana pirms ārstēšanas, var noteikt pacientus ar DPD deficītu.

Četri DPYD varianti c.1905+1G>A [zināms arī kā DPYD\*2A], c.1679T>G [DPYD\*13], c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 var izraisīt DPD enzimatiskās aktivitātes pilnīgu trūkumu vai samazināšanos. Citi reti varianti arī var būt saistīti ar paaugstinātu smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes attīstības risku.

Zināms, ka dažas homozigotas un saliktas heterozigotas mutācijas DPYD gēna lokusā (piemēram, četru variantu kombinācijas ar vismaz vienu c.1905+1G>A vai c.1679T>G alēli) izraisa pilnīgu vai gandrīz pilnīgu enzīma DPD aktivitātes trūkumu.

Pacientiem ar noteiktiem heterozigotas DPYD variantiem (tai skaitā c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 variantu) ir paaugstināts smagas toksicitātes attīstības risks, ja viņus ārstē ar fluorpirimidīniem.

Eiropiešu rases pacientiem heterozigotas c.1905+1G>A genotipa DPYD gēnā biežums ir aptuveni 1 %, c.2846A>T ir 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variants ir 2,6–6,3 % un c.1679T>G ir no 0,07 līdz 0,1 %.

Dati par četru DPYD variantu biežumu citām rasēm, kas nav eiropieši, ir ierobežoti. Pašlaik tiek uzskatīts, ka četru DPYD variantu (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3) afrikāņu (afroamerikāņu) vai aziātu izcelsmes rasēm faktiski nav.

#### DPD deficīta fenotipiskais raksturojums

Lai noteiktu DPD deficīta fenotipisko raksturojumu, pirms terapijas ieteicams izmērīt endogēnā DPD substrāta uracila (U) līmeni asinīs plazmā.

Paaugstināta uracila koncentrācija pirms ārstēšanas ir saistīta ar paaugstinātu toksicitātes attīstības risku. Neskatoties uz neskaidrībām par uracila robežvērtībām, kas definē pilnīgu un daļēju DPD deficītu, ir neskaidrības, jāuzskata, ka uracila līmenis asinīs  $\geq 16$  ng/ml un  $< 150$  ng/ml norāda uz daļēju DPD deficītu un ir saistīts ar paaugstinātu fluorpirimidīna toksicitātes attīstības risku. Uracila līmenis asinīs  $\geq 150$  ng/ml jāuzskata par norādi uz pilnīgu DPD deficītu, un ir saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīna toksicitātes attīstības risku. Ar 5-FU saistītas retas, negaidītas, smagas toksicitātes (piemēram, stomatīts, caureja, gļotādu iekaisums, neitropēnija un neitrotoksicitāte) rašanās ir tikusi saistīta ar DPD aktivitātes deficītu.

Pacientiem, kuriem ir zema vai iztrūkstoša DPD (fluoruracila šķelšanā iesaistīts enzīms) aktivitāte, ir palielināts smagu, dzīvībai bīstamu vai letālu fluoruracila blakusparādību risks. Kaut arī DPD deficītu nevar precīzi noteikt, ir zināms, ka pacientiem ar noteiktām homozigotām vai noteikta tipa heterozigotām mutācijām *DPYD* gēna lokusā (piemēram, *DPYD*\*2A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 varianti), kas var izraisīt pilnīgu vai gandrīz pilnīgu DPD enzimatiskās aktivitātes iztrūkumu (noteikts laboratoriskajās pārbaudēs), ir vislielākais dzīvībai bīstamas vai letālas toksicitātes risks, un šādus pacientus nevar ārstēt ar Capecitabine Teva (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar pilnīgu DPD aktivitātes iztrūkumu kā droša nav pierādīta neviena deva. Pierādīts, ka pacientiem ar noteiktiem heterozigotiem *DPYD* variantiem (tai skaitā *DPYD*\*2A c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 varianti) ārstēšanas ar kapecitabīnu gadījumā ir palielināts smagas toksicitātes risks.

*DPYD* gēna heterozigota *DPYD*\*2A genotipa biežums baltās rases pacientiem ir apmēram 1%; c.2846A>T variantam – 1,1%; c.1236G>A/HapB3 variantam – 2,6-6,3%, bet c.1679T>G – no 0,07 līdz 0,1%. Lai atklātu pacientus ar palielinātu smagas toksicitātes risku, ir ieteicama šo alēļu genotipēšana. Dati par šo *DPYD* variantu biežumu citās populācijās, nevis baltās rases cilvēku populācijā, ir ierobežoti. Nevar izslēgt, ka citi reti varianti arī var būt saistīti ar palielinātu smagas toksicitātes risku.

Pacienti ar daļēju DPD deficītu (piemēram, ar heterozigotām mutācijām *DPYD* gēna lokusā) un, ja uzskata, ka ieguvumi no Capecitabine Teva pārsniedz risku (ņemot vērā alternatīvas ne-fluorpirimidīna ķīmijterapijas shēmas piemērotību), jāārstē ļoti piesardzīgi, regulāri veicot atkārtotas pārbaudes un pielāgojot devu atbilstoši toksicitātei. Lai izvairītos no nopietnas toksicitātes, šādiem pacientiem var apsvērt sākumdevas samazināšanu. Nav pietiekamu datu, lai ieteiktu konkrētu devu pacientiem ar daļēju DPD aktivitāti, kas noteikta ar attiecīgu pārbaudes metodi. Ziņots, ka *DPYD*\*2A un c.1679T>G varianti izraisīja lielāku enzimatiskās aktivitātes samazināšanos nekā pārējie varianti ar lielāku blakusparādību risku. Šobrīd nav skaidrs, kā samazinātā deva ietekmē efektivitāti. Tādēļ, ja nopietnas toksicitātes nav, deva ir jāpalielina, vienlaicīgi rūpīgi novērojot pacientu. Pacientiem, kuriem pārbaudēs nav konstatēta neviena no iepriekš minētajām alēlēm, tomēr var būt smagu nevēlamu blakusparādību risks.

Pacientiem, kuriem DPD deficīts nav atpazīts un terapijā lietots kapecitabīns, kā arī pacientiem, kuriem pārbaudēs neuzrāda noteiktas *DPYD* izmaiņas, var rasties dzīvībai bīstama toksicitāte, kas izpaužas kā akūta pārdozēšana (skatīt 4.9. apakšpunktu). Ja radusies 2.-4. pakāpes akūta toksicitāte, terapija nekavējoties jāpārtrauc. Pamatojoties uz novērotās toksicitātes sākuma, ilguma un smaguma pakāpes klīnisko izvērtējumu, jāapsver pastāvīga šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

#### Oftalmoloģiskas komplikācijas

Pacienti rūpīgi jānovēro vai nerodas oftalmoloģiskas komplikācijas, kā piemēram keratīts un radzenes bojājumi, it īpaši, ja anamnēzē ir acu bojājumi. Acu bojājumu ārstēšana jāveic klīniski izvērtējot gadījumu.

#### Smagas ādas reakcijas

Capecitabine Teva var izraisīt smagas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ir smagas ādas reakcijas, Capecitabine Teva lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Capecitabine Teva tabletes nedrīkst saspīest vai sagriezt. Ja pacients vai aprūpētājs nonāk saskarē ar saspīestām vai sagrieztām Capecitabine Teva tabletēm, var parādīties nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### Palīgvielas

##### Laktoze

Capecitabine Teva satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

### *Nātrijs*

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

### Mijiedarbība ar citām zālēm

#### *Brivudīns*

Ir ziņots par klīniski nozīmīgu brivudīna un fluorpirimidīnu (piemēram, kapecitabīns, 5-fluorouracils, tegafūrs) mijiedarbību, kas radās brivudīnam inhibējot dihidropirimidīna dehidrogenāzi. Šī mijiedarbība, kas izraisa palielinātu fluorpirimidīna toksicitāti, ir iespējami letāla. Tādēļ brivudīnu nedrīkst ordinēt vienlaikus ar kapecitabīnu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam starp ārstēšanas ar brivudīnu beigām un kapecitabīna terapijas sākšanu. Ārstēšanu ar brivudīnu var uzsākt 24 stundas pēc pēdējās kapecitabīna devas lietošanas.

#### *Citohroma P-450 2C9 substrāti*

Formāli mijiedarbības pētījumi par kapecitabīnu un citiem CYP 2C9 substrātiem, izņemot varfarīnu, nav veikti. Lietojot kapecitabīnu vienlaikus ar 2C9 substrātiem (piemēram, fenitoīnu), jāievēro piesardzība. Skatīt arī informāciju par mijiedarbību ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantiem turpmāk un 4.4. apakšpunktu.

#### *Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti*

Pacientiem, kuri lietoja kapecitabīnu vienlaikus ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantiem, piemēram, varfarīnu un fenpropakumonu, novēroja izmaiņas asinsreces rādītājos un/vai asiņošanu. Šīs izpausmes radās vairāku nedēļu līdz vairāku mēnešu laikā pēc kapecitabīna terapijas sākuma un dažos gadījumos viena mēneša laikā pēc kapecitabīna terapijas pārtraukšanas. Klīniskajā farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumā pēc vienreizējas 20 mg varfarīna devas kapecitabīna terapija palielināja S-varfarīna AUC par 57%, paaugstinot INR par 91%. Tā kā R-varfarīna metabolisms netika ietekmēts, šie rezultāti liecina, ka kapecitabīns nomāc izozīmu 2C9, bet neietekmē izozīmu 1A2 un 3A4. Pacientiem, kuri vienlaikus ar kapecitabīnu lieto kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantus, regulāri jāpārbauda, vai nav izmaiņas asinsreces rādītājos (PL vai INR), un attiecīgi jāpielāgo antikoagulantu deva.

#### *Fenitoīns*

Lietojot fenitoīnu vienlaikus ar kapecitabīnu, atsevišķos gadījumos novērota fenitoīna koncentrācijas palielināšanās plazmā, kas rada fenitoīna intoksikācijas simptomus. Pacientiem, kuri lieto fenitoīnu vienlaikus ar kapecitabīnu, regulāri jāpārbauda, vai nav paaugstināta fenitoīna koncentrācija plazmā.

#### *Folīnskābe/folskābe*

Pētījumā par kombinētu kapecitabīna un folīnskābes terapiju noteikts, ka folīnskābei nav nozīmīgas ietekmes uz kapecitabīna un tā metabolītu farmakokinētiku. Taču folīnskābe ietekmē kapecitabīna farmakodinamiku, un tā var pastiprināt kapecitabīna toksicitāti: kapecitabīna maksimālā panesamā deva (MPD), lietojot kapecitabīnu intermitējošas shēmas veidā monoterapijā, bija 3000 mg/m<sup>2</sup> dienā, turpretim, lietojot kopā ar folīnskābi (30 mg perorāli 2 reizes dienā), tā bija tikai 2000 mg/m<sup>2</sup> dienā. Pastiprinātā toksicitāte var būt nozīmīga, mainot terapiju no 5-FU/LV uz kapecitabīnu. Tā var būt nozīmīga, veicot arī folskābes papildterapiju folātu deficīta gadījumā, jo folīnskābe un folskābe ir līdzīgas.

#### *Antacīdie līdzekļi*

Tika pētīta alumīnija hidroksīdu un magnija hidroksīdu saturoša antacīda līdzekļa ietekme uz kapecitabīna farmakokinētiku. Novēroja nelielu kapecitabīna un viena metabolīta (5'-DFCR) koncentrācijas paaugstināšanos plazmā; ietekme uz 3 galvenajiem metabolītiem (5'-DFUR, 5-FU un FBAL) netika atklāta.

### Allopurinols

Novērota allopurinola mijiedarbība ar 5-FU ar iespējamu 5-FU efektivitātes mazināšanos. Jāizvairās no kapecitabīna un allopurinola vienlaikus lietošanas.

### Alfa interferons

Lietojot kopā ar alfa-2a interferonu (3 MSV/m<sup>2</sup> dienā), kapecitabīna MPD bija 2000 mg/m<sup>2</sup> dienā, salīdzinot ar 3000 mg/m<sup>2</sup> dienā, kad kapecitabīns tika lietots monoterapijā.

### Staru terapija

Kapecitabīna MPD, lietojot monoterapijā pēc intermitējošas shēmas, ir 3000 mg/m<sup>2</sup> dienā, bet, lietojot kombinācijā ar staru terapiju taisnās zarnas vēža gadījumā, kapecitabīna MPD ir 2000 mg/m<sup>2</sup> dienā, izmantojot nepārtraukto shēmu vai lietojot zāles katru dienu no pirmdienas līdz piektdienai 6 nedēļas ilga staru terapijas kursa laikā.

### Oksaliplatīns

Kapecitabīnu lietojot kombinācijā ar oksaliplatīnu vai kombinācijā ar oksaliplatīnu un bevacizumabu, netika konstatēta nekāda klīniski nozīmīga kapecitabīna vai tā metabolītu, brīvā platīna vai kopējā platīna iedarbības atšķirība.

### Bevacizumabs

Oksaliplatīna klātbūtnē netika konstatēta nekāda klīniski nozīmīga bevacizumaba ietekme uz kapecitabīna vai tā metabolītu farmakokinētikas raksturlielumiem.

### Mijiedarbība ar uzturu

Visos klīniskos pētījumos pacientiem tika norādīts lietot kapecitabīnu 30 minūšu laikā pēc ēdienreizes. Tā kā pašreiz pieejamie dati par lietošanas drošumu un efektivitāti pamatojas uz lietošanu kopā ar uzturu, kapecitabīnu ieteicams lietot kopā ar uzturu. Šādi lietojot, samazinās kapecitabīna uzsūkšanās ātrums (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā/ kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības kapecitabīna terapijas laikā. Ja iestājas grūtniecība kapecitabīna lietošanas laikā, pacientei jāizskaidro iespējamais risks auglim. Ārstēšanas laikā, kā arī 6 mēnešus pēc pēdējās kapecitabīna devas lietošanas, jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Balstoties uz ģenētiskās toksicitātes pētījumu atradēm, pacientiem vīriešiem ar partnerēm sievietēm reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās kapecitabīna devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija.

### Grūtniecība

Nav pētījumu par kapecitabīna lietošanu grūtniecēm, tomēr jāpieņem, ka, lietojot grūtniecēm, kapecitabīns var kaitīgi ietekmēt augli. Reproductīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem kapecitabīna lietošana izraisīja embrija bojāeju un teratogēnu ietekmi. Šīs atrades ir paredzamā fluorpirimidīna atvasinājumu iedarbība. Kapecitabīna lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kapecitabīns nokļūst mātes pienā cilvēkam. Pētījumi, lai novērtētu kapecitabīna ietekmi uz piena veidošanos vai tā izdalīšanos cilvēka pienā, nav veikti. Pelēm laktācijas periodā pienā atklāts nozīmīgs kapecitabīna un tā metabolītu daudzums. Potenciāli negatīvā ietekme uz zīdaini, kuru baro ar krūti nav zināma, tādēļ laikā kamēr saņem ārstēšanu ar kapecitabīnu un 2 nedēļas pēc pēdējās devas saņemšanas jāpārtrauc barošanu ar krūti.

### Fertilitāte

Nav datu par kapecitabīna ietekmi uz fertilitāti. Kapecitabīna pivotālajos pētījumos tika iekļautas sievietes fertīlā vecumā un vīrieši, bet tikai tad, ja viņi piekrita visa pētījuma garumā un pietiekami ilgi pēc pētījuma beigām izmantot pieņemamu kontracepcijas metodi.

Pētījumos ar dzīvniekiem tika novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Kapecitabīns maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Kapecitabīns var izraisīt reiboni, nespēku un sliktu dūšu.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Kapecitabīna vispārējais drošuma profils pamatojas uz datiem par vairāk nekā 3000 pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju vai kapecitabīna kombināciju ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju gadījumā. Kapecitabīna monoterapijas drošuma profils metastātiska krūts vēža, metastātiska kolorektāla vēža un adjuvantas terapijas resnās zarnas vēža gadījumā ir līdzīgs. Sīkāku informāciju par lieliem pētījumiem, tostarp pētījuma plānojumiem un galvenajiem efektivitātes rezultātiem, skatīt 5.1. apakšpunktā.

Visbiežāk novērotās un/vai klīniski nozīmīgās ar ārstēšanu saistītās nevēlamās zāļu blakusparādības (NBP) bija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi (īpaši caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, stomatīts), plauktu-pēdu sindroms (palmāri-plantāra eritrodizestēzija), nespēks, astēnija, anoreksija, kardiotoksicitāte, pastiprināti nieru darbības traucējumi pacientiem ar iepriekš traucētu nieru darbību un tromboze/embolija.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

NBP, kuras pētnieks uzskata par iespējami, varbūtēji vai maz iespējami saistītām ar kapecitabīna lietošanu, minētas 4. tabulā kapecitabīna monoterapijas gadījumā un 5. tabulā kapecitabīna kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju gadījumā. Turpmāk minētie apzīmējumi lietoti, lai sakārtotu NBP pēc to sastopamības biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā NBP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

##### Kapecitabīna monoterapija

4. tabulā norādīto NBP, kas saistītas ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu, pamatā ir trīs lielu pētījumu, kuros piedalījās vairāk nekā 1900 pacientu (pētījumi M66001, SO14695 un SO14796), drošuma datu apvienotā analīze. NBP pievienota attiecīgajai biežuma grupai atbilstoši kopējai sastopamībai apvienotā analīzē.

4. tabula. Kopsavilkums par NBP, kas novērotas ar kapecitabīna monoterapiju ārstētiem pacientiem.

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži <i>Visas pakāpes</i></b>	<b>Bieži <i>Visas pakāpes</i></b>	<b>Retāk <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3-4 pakāpes), vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i></b>	<b>Reti/ļoti reti (pēcreģistrācijas pieredze)</b>
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	Herpes vīrusa infekcija, nazofaringīts, apakšējo elpošanas ceļu infekcija	Sepse, urīnceļu infekcija, celulīts, tonsilīts, faringīts, mutes dobuma kandidoze, gripa, gastroenterīts, sēnīšu infekcija, infekcija, zoba abscess	
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji</i>	-	-	Lipoma	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	-	Neitropēnija, anēmija	Febrila neitropēnija, pancitopēnija, granulocitopēnija, trombocitopēnija, leikopēnija, hemolītiska anēmija, paaugstināts starptautiskais standartizētais koeficients (INR)/pagarināts protrombīna laiks	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	-	-	Paaugstināta jutība	Angioedēma (reti)
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Anoreksija	Dehidratācija, samazināta ķermeņa masa	Diabēts, hipokaliēmija, ēstgribas traucējumi, vājš barojums, hipertrigliceridēmija,	
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Bezmiēgs, depresija	Apjukuma stāvoklis, panikas lēkme, depresīvs garastāvoklis, samazināta dzimumtieksme	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	-	Galvassāpes, letargija, reibonis, parestēzija, disgeizija	Afāzija, atmiņas traucējumi, ataksija, sinkope, līdzsvara traucējumi, jušanas traucējumi, perifēra neiropātija	Toksiska leikoencefalopātija (ļoti reti)

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3-4 pakāpes), vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>	<b>Reti/ļoti reti</b> <b>(pēcreģistrācijas pieredze)</b>
<i>Acu bojājumi</i>	-	Pastiprināta asarošana, konjunktivīts, acs kairinājums	Samazināts redzes asums, redzes dubultošanās	Asaru kanāla stenoze (reti), radzenes bojājumi (reti), keratīts (reti), punktveida keratīts (reti)
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	-	-	<i>Vertigo</i> , sāpes ausī	
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	-	-	Nestabila stenokardija, stenokardija, miokarda išēmija/infarkts, priekškambaru mirdzēšana, aritmija, tahikardija, sinusa tahikardija, sirdsklauves	Kambaru fibrilācija (reti), QT intervāla pagarināšanās (reti), <i>torsade de pointes</i> (reti), bradikardija (reti), vazospazma (reti)
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	-	Tromboflebīts	Dziļo vēnu tromboze, hipertensija, petēhijas, hipotensija, karstuma viļņi, perifēra salšanas sajūta	
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības</i>	-	Elpas trūkums, deguna asiņošana, klepus, rinoreja	Plaušu embolija, pneimotorakss, asins splaušana, astma, elpas trūkums slodzes laikā	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Caureja, vemšana, slikta dūša, stomatīts, sāpes vēderā	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, aizcietējums, sāpes vēdera augšējā daļā, dispepsija, meteorisms, sausums mutē	Zarnu nosprostojums, ascīts, enterīts, gastrīts, disfāģija, sāpes vēdera lejasdaļā, ezofagīts, nepatīkama sajūta vēderā, gastroezofageāla atvīlņa slimība, kolīts, asinis izkārnījumos	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Hiperbilirubinēmija, novirzes aknu funkcionālajos testos	Dzelte	Aknu mazspēja (reti), holestātisks hepatīts (reti)

Orgānu sistēma	Ļoti bieži <i>Visas pakāpes</i>	Bieži <i>Visas pakāpes</i>	Retāk <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3-4 pakāpes), vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>	Reti/ļoti reti (pēcreģistrācijas pieredze)
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms**	Izsitumi, alopēcija, eritēma, sausa āda, nieze, ādas hiperpigmentācija, makulozi izsitumi, ādas zvīņošanās, dermatīts, pigmentācijas traucējumi, nagu bojājumi	Ādas pūslīšu veidošanās, ādas čūla, izsitumi, nātrene, fotosensitivitātes reakcija, plaukstu eritēma, sejas pietūkums, purpura, starojuma „atmiņas” sindroms	Ādas sarkanā vilkēde (reti), smagas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (ļoti reti) (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	-	Sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā, artralģija	Locītavu pietūkums, sāpes kaulos, sāpes sejā, skeleta muskuļu stīvums, muskuļu vājums	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>			Hidronefroze, urīna nesaturēšana, hematūrija, niktūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	-	-	Asiņošana no maksts	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nespēks, astēnija	Drudzis, perifēra tūska, nespēks, sāpes krūšu kurvī	Tūska, drudzis, gripai līdzīga slimība, drebuļi, paaugstināta ķermeņa temperatūra	

\*\* Balstīts uz pēcreģistrācijas pieredzi, persistējošs vai smags plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms var novest pie pirkstu nospiedumu zuduma (skatīt 4.4 apakšpunktu).

#### Kapecitabīns kombinētajā terapijā

5. tabulā uzskaitītās NBP, kas saistītas ar kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju gadījumā, pamatojas uz drošuma datiem par vairāk nekā 3000 pacientiem. NBP pievienotas atbilstošai sastopamības biežuma grupai (ļoti bieži vai bieži) atbilstoši vislielākajam biežumam, kas novērots jebkurā lielā klīniskā pētījumā, un ir pievienotas tikai tad, ja tās novērotas **papildus** tām, kas novērotas kapecitabīna monoterapijas gadījumā vai **ar lielāku sastopamību** nekā kapecitabīna monoterapijas gadījumā (skatīt 4. tabulu). Retākas NBP, kas novērotas lietojot kapecitabīnu kombinētā terapijā, atbilst NBP, kas novērotas kapecitabīna monoterapijā vai monoterapijā ar kombinētas terapijas zālēm (literatūrā un/vai atbilstošā zāļu aprakstā).

Dažas NBP ir reakcijas, ko bieži novēro, lietojot kombinētas terapijas zāles (piemēram, perifēra sensorā neiropātija, lietojot docetakselu vai oksaliplatinu, hipertensija, lietojot bevacizumabu); tomēr nevar izslēgt paasinājumu, lietojot kapecitabīnu.



5. tabula. Kopsavilkums par NBP, kas novērotas pacientiem kapecitabīna kombinētās terapijas laikā **papildus** tām, par kurām ziņots kapecitabīna monoterapijas laikā vai kuras iedalītas **biežākas sastopamības grupā**, salīdzinot ar kapecitabīna monoterapiju.

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Reti/ļoti reti</b> (pēcreģistrācijas pieredze)
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	<i>Herpes zoster</i> , urīnceļu infekcija, mutes dobuma kandidoze, augšējo elpceļu infekcija, iesnas, gripa, <sup>+</sup> infekcija, mutes herpes	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<sup>+</sup> Neitropēnija, <sup>+</sup> leikopēnija, <sup>+</sup> anēmija, <sup>+</sup> neitropēniskais drudzis, trombocitopēnija	Kaulu smadzeņu nomākums, <sup>+</sup> febrila neitropēnija	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	-	Paaugstināta jutība	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Pavājināta ēstgriba	Hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipomagnēmija, hipokalcēmija, hiperglikēmija	
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Miega traucējumi, trauksme	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Parestēzija, dizestēzija, perifēra neiropātija, perifēra sensora neiropātija, disgeizija, galvassāpes	Neirotoksicitāte, trīce, neiralģija, paaugstinātas jutības reakcijas, hipoestēzija	
<i>Acu bojājumi</i>	Pastiprināta asarošana	Redzes traucējumi, sausas acis, sāpes acīs, redzes traucējumi, redzes miglošanās	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	-	Troksnis ausīs, pavājināta dzirde	
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	-	Priekškambaru mirdzēšana, sirds išēmija/infarkts	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Apakšējo ekstremitāšu tūska, hipertensija, <sup>+</sup> embolija un tromboze	Pietvīkums, hipotensija, hipertensīvā krīze, karstuma viļņi, flebīts	
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Rīkles iekaisums, rīkles dizestēzija	Žagas, faringolaringeālas sāpes, disfonija	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums, dispepsija	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana, čūlas mutes dobumā, gastrīts, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāla atvīļņa slimība, sāpes mutē, disfāģija, rektāla asiņošana, sāpes vēdera lejasdaļā, mutes dizestēzija, mutes parestēzija, mutes hipoestēzija, nepatīkama sajūta vēderā	

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Reti/ļoti reti</b> <b>(pēcregistrācijas pieredze)</b>
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Aknu darbības traucējumi	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Alopēcija, nagu bojājumi	Pārmērīga svīšana, eritematozi izsitumi, nātrene, svīšana naktī	
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs	Žokļa sāpes, muskuļu spazmas, trizms, muskuļu vājums	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	-	Hematūrija, proteīnūrija, samazināts kreatinīna nieru klīrenss, dizūrija	Akūta nieru mazspēja dehidratācijas dēļ (reti)
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Drudzis, vājums, <sup>†</sup> letarģija, temperatūras nepanesība	Gļotādas iekaisums, ekstremitātes sāpes, sāpes, drebuļi, sāpes krūtīs, gripai līdzīga slimība, <sup>†</sup> drudzis, ar infūziju saistīta reakcija, reakcija injekcijas vietā, sāpes infūzijas vietā, sāpes injekcijas vietā	
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	-	Kontūzija	

<sup>†</sup> Katra termina sastopamības biežuma pamatā ir visu pakāpju NBP. Terminu, kas atzīmēti ar <sup>†</sup>, sastopamības biežuma pamatā ir 3. – 4. pakāpes NBP. NBP pievienotas atbilstoši lielākam biežumam jebkurā no lieliem kombinētas terapijas pētījumiem.

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### Plaukstu-pēdu sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Lietojot 1250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabīna devu divas reizes dienā 1. – 14. dienā ik pēc 3 nedēļām, 53 – 60% gadījumu visu pakāpju PPS tika novērots kapecitabīna monoterapijas pētījumos (ietverti resnās zarnas vēža adjuvantas terapijas, metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanas un krūts vēža ārstēšanas pētījumi) un 63% gadījumu tika novērots kapecitabīna/doksetaksa grupā metastātiska krūts vēža ārstēšanā. Lietojot 1000 mg/m<sup>2</sup> kapecitabīna devu divas reizes dienā 1. – 14. dienā ik pēc 3 nedēļām, 22 – 30% gadījumu visu pakāpju PPS tika novērots kapecitabīna kombinētā terapijā.

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju vai kapecitabīnu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju dēļ (resnās zarnas, kolorektāls, kuņģa un krūts vēzis), konstatēja, ka PPS (visu pakāpju) radās 2066 (43%) pacientiem pēc vidēji 239 [95% TI 201, 288] dienām pēc ārstēšanas ar kapecitabīnu sākšanas. Apkopojot visus pētījumus, šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar paaugstinātu PPS rašanās risku: lielāka kapecitabīna sākumdeva (grams), mazāka kumulatīvā kapecitabīna deva (0,1\*kg), lielāka relatīvās devas intensitāte pirmajās sešās nedēļās, lielāks pētījuma terapijas ilgums (nedēļas), lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem), sieviešu dzimums un labi ECOG rādītāji sākumā (0, salīdzinot ar ≥1).

##### Caureja (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kapecitabīns var izraisīt caureju, kas novērota līdz pat 50% pacientu. 14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu,

apkopojot visus pētījumus, konstatēja, ka šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar palielinātu caurejas rašanās risku: lielāka kapecitabīna sākumdeva (grams), lielāks pētījuma terapijas ilgums (nedēļas), lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem), un sieviešu dzimums. Šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar samazinātu caurejas rašanās risku: lielāka kumulatīvā kapecitabīna deva (0,1\*kg) un lielāka relatīvās devas intensitāte pirmajās sešās nedēļās.

#### Kardiotoksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Papildu 4. un 5. tabulā minētajām NBP šādas NBP, kuru sastopamības biežums bija mazāks par 0,1%, tika saistītas ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu, pamatojoties uz klīniskas drošuma datu par 7 klīniskiem pētījumiem, kuros iekļauti 949 pacienti, apvienoto analīzi (2 III fāzes un 5 II fāzes klīniskie pētījumi par metastātisku kolorektālu vēzi un metastātisku krūts vēzi): kardiomiopātija, sirds mazspēja, pēkšņa nāve un kambaru ekstrasistolē.

#### Encefalopātija

Papildu 4. un 5. tabulā minētām NBP un pamatojoties uz iepriekš minēto apvienoto analīzi par klīniskā drošuma datiem 7 klīniskos pētījumos, encefalopātija arī tika saistīta ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu ar biežumu mazāku par 0,1%.

#### Saskare ar saspiestām vai sagrieztām kapecitabīna tabletēm

Saskares gadījumos ar saspiestām vai sagrieztām kapecitabīna tabletēm ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām: acu kairinājums, acu pietūkums, ādas izsitumi, galvassāpes, parestēzija, caureja, slikta dūša, kuņģa kairinājums un vemšana.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti (skatīt 4.2. apakšpunktu)*

Drošuma datu analīze  $\geq 60$  gadus veciem pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju, un pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna un docetaksela kombinētu terapiju, liecināja par palielinātu ar ārstēšanu saistītu 3. un 4. pakāpes blakusparādību un ar ārstēšanu saistītu nopietnu blakusparādību biežumu, salīdzinot ar  $< 60$  gadus veciem pacientiem. Pacientiem vecumā  $\geq 60$  gadiem, kuri ārstēti ar kapecitabīnu kopā ar docetakselu, blakusparādību dēļ ārstēšana tika pārtraukta agrāk, salīdzinot ar  $< 60$  gadus veciem pacientiem.

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu, apkopojot visus pētījumus, konstatēja, ka lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem) bija statistiski nozīmīgi saistīts ar paaugstinātu PPS un caurejas rašanās risku un samazinātu neitropēnijas rašanās risku.

##### *Dzimums*

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu, apkopojot visus pētījumus, konstatēja, ka sieviešu dzimums bija statistiski nozīmīgi saistīts ar paaugstinātu PPS un caurejas rašanās risku un samazinātu neitropēnijas rašanās risku.

##### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)*

Drošuma datu analīze pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju (kolorektāls vēzis) un kuriem sākotnēji bija nieru darbības traucējumi, liecināja par palielinātu ar ārstēšanu saistītu 3. un 4. pakāpes blakusparādību biežumu, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (attiecīgi 36% pacientu bez nieru darbības traucējumiem  $n=268$ , salīdzinot ar 41% vieglu traucējumu gadījumā  $n=257$  un 54% vidēji smagu traucējumu gadījumā  $n=59$ ) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem biežāk tika samazināta deva (44%), salīdzinot ar 33% un 32% pacientiem ar viegļiem nieru darbības traucējumiem vai bez tiem, un palielinājās agrīnas

ārstēšanas pārtraukšanas biežums (21% ārstēšana tika pārtraukta pirmo divu ciklu laikā), salīdzinot ar 8% un 5% pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem vai bez tiem.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Akūtas pārdozēšanas izpausmes ir slikta dūša, vemšana, caureja, gļotādu iekaisums, kuņģa un zarnu trakta kairinājums un asiņošana un kaulu smadzeņu nomākums. Pārdozēšanas gadījumā jāveic standartterapija un atbalstoši pasākumi, lai mazinātu radušās klīniskās izpausmes un novērstu to iespējamās komplikācijas.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, antimetabolīti, ATĶ kods: L01B C06.

Kapecitabīns ir necitotoksisks fluorpirimidīna karbamāts, kas darbojas kā perorāli lietojamās citotoksiskās vielas 5-fluoruracila (5-FU) prekursors. Kapecitabīns tiek aktivēts vairākos pakāpeniskos enzimatiskos procesos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā beigu pārveidošanā par 5-FU piedalās enzīms timidīna fosforilāze (ThyPase), ko atrod audzēja audos, taču arī veselos audos, lai gan parasti mazākā koncentrācijā. Cilvēka vēža ksenotransplantāta modeļos kapecitabīnam ir sinerģiska darbība kombinācijā ar docetakselu, kas var būt saistīta ar docetaksela izraisītiem timidīna fosforilāzes regulācijas traucējumiem.

Pierādīts, ka 5-FU metabolizēšanās anaboliskā veidā bloķē dezoksiuridilskābes metilēšanu par timidilskābi, tādējādi traucējot dezoksiribonukleīnskābes (DNS) sintēzi. 5-FU iekļaušanās izraisa arī RNS un olbaltumu sintēzes kavēšanu. Tā kā DNS un RNS ir būtiski nepieciešamas šūnu dalīšanās un augšanas procesos, 5-FU ietekme var būt saistīta ar timidīna deficīta radīšanu, kas veicina šūnas augšanas traucējumus un nāvi. DNS un RNS trūkuma izpausme ir izteiktāka šūnās, kuras ātrāk proliferē un straujāk metabolizē 5-FU.

#### Resnās zarnas un kolorektāls vēzis

##### Monoterapija ar kapecitabīnu resnās zarnas vēža adjuvantā ārstēšanā

Viena daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma dati pacientiem ar III stadijas (C stadija pēc *Dukes* klasifikācijas) resnās zarnas vēzi apstiprina kapecitabīna lietošanu adjuvantai resnās zarnas vēža slimnieku ārstēšanai (XACT pētījums, M66001). Šajā pētījumā 1987 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 1 nedēļu ilgs pārtraukums, nozīmējot šādus 3 nedēļu ciklus 24 nedēļas) vai 5-FU un leukovorīnu (Meijo klīnikas shēma: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovorīna i.v., pēc tam 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU intravenozas bolus injekcijas veidā 1. – 5. dienā ik pēc 28 dienām 24 nedēļas). Kapecitabīns bija vismaz līdzvērtīgs i.v. ievadītam 5-FU/LV attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm protokola populācijā (risks attiecība 0,92; 95% TI 0,80 – 1,06). Visā randomizētajā populācijā, kapecitabīna un 5-FU/LV dzīvildzes bez slimības pazīmēm un kopējās dzīvildzes atšķirības testā, konstatēja riska attiecību attiecīgi 0,88 (95% TI 0,77 – 1,01; p = 0,068) un 0,86 (95% TI 0,74 – 1,01; p = 0,060). Vidējais novērošanas ilgums analīzes veikšanas brīdī bija 6,9 gadi. Iepriekš plānotā daudzfaktoru *Cox* analīzē tika pierādīts kapecitabīna pārkāpums, salīdzinot ar 5-FU/LV bolus injekciju. Iekļaušanai modelī statistiskās analīzes plānā sākotnēji tika izraudzīti šādi faktori: vecums, laiks no operācijas līdz randomizācijai, dzimums, CEA līmenis pētījuma sākumā, limfmezglu stāvoklis pētījuma sākumā un valsts. Visā randomizētajā populācijā kapecitabīnam tika pierādīts pārkāpums salīdzinot ar 5FU/LV attiecībā uz dzīvildzi bez

slimības progresēšanas (riska attiecība 0,849; 95 % TI 0,739 – 0,976; p = 0,0212), kā arī attiecībā uz kopējo dzīvildzi (riska attiecība 0,828; 95% TI 0,705 – 0,971; p = 0,0203).

#### Kombinēta terapija resnās zarnas vēža adjuvantā ārstēšanā

Dati, kas iegūti vienā daudzcentru, randomizētā, kontrolētā 3. fāzes klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar III stadijas (C stadijas pēc *Dukes* klasifikācijas) resnās zarnas vēzi, atbalsta kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu (XELOX) pacientu ar resnās zarnas vēzi adjuvantai ārstēšanai (NO16968 pētījums). Šajā pētījumā 944 pacienti tika randomizēti 3 nedēļu cikliem pa 24 nedēļām kapecitabīna (1000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 1 nedēļu ilgs pārtraukuma periods) terapijai kombinācijā ar oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā katrā 3 nedēļu perioda 1. dienā); 942 pacienti tika randomizēti bolus 5-FU un leikovorīna lietošanai. Dzīvildzes bez slimības (DFS) primārā analizē ITT populācijā XELOX bija nozīmīgi pārāks par 5-FU/LV (RA=0,80, 95% TI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). 3 gadu DFS rādītājs XELOX grupā bija 71%, salīdzinot ar 67% 5-FU/LV grupā. Sekundārā vērtētā raksturlieluma - dzīvildzes bez recidīva (RFS) - analīze apstiprina šos rezultātus ar RA 0,78 (95% TI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) XELOX, salīdzinot ar 5-FU/LV. XELOX konstatēta tendence nodrošināt ilgāku kopējo dzīvildzi ar RA 0,87 (95% TI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), kas rada nāves riska samazināšanos par 13%. 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs, lietojot XELOX, bija 78%, salīdzinot ar 74% 5-FU/LV grupā. Dati par efektivitāti pamatojas uz 59 mēnešus ilgu kopējās dzīvildzes vidējo novērošanas laiku un 57 mēnešus ilgu DFS vidējo novērošanas laiku. ITT populācijas XELOX kombinētās terapijas grupā ārstēšana tika pārtraukta biežāk (21% gadījumu) nekā 5-FU/LV monoterapijas grupā (9% gadījumu).

#### Kapecitabīna monoterapija metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

Divu vienāda plānojuma, daudzcentru, randomizētu, kontrolētu III fāzes pētījumu (SO14695, SO14796) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu metastātiska kolorektāla vēža pirmās rindas terapijā. Šajos pētījumos 603 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums, lietojot 3 nedēļu cikla veidā). 604 pacienti tika randomizēti 5-FU un leikovorīna terapijai (Meijo shēma: 20 mg/m<sup>2</sup> leikovorīna intravenozi, pēc tam 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU intravenoza bolus veidā, ko ievadīja 1. - 5. dienā, ik pēc 28 dienām). Kopējie objektīvās atbildes reakcijas rādītāji visiem randomizētiem pacientiem (pēc pētnieka vērtējuma) bija 25,7% (kapecitabīns), salīdzinot ar 16,7% (Meijo shēma); p < 0,0002. Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai bija 140 dienas (kapecitabīns), salīdzinot ar 144 dienām (Meijo shēma). Vidējā dzīvildze bija 392 dienas (kapecitabīns), salīdzinot ar 391 dienām (Meijo shēma). Pašreiz nav pieejami salīdzinoši dati par kapecitabīna monoterapiju un pirmās rindas līdzekļa kombinētu terapiju.

#### Kombinēta terapija metastātiska kolorektāla vēža pirmās izvēles terapijā

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta, III fāzes klīniskā pētījuma (NO16966) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu vai kombinācijā ar oksaliplatīnu un bevacizumabu metastātiska kolorektāla vēža pirmās izvēles terapijā. Pētījumam bija divas daļas – sākotnējā 2 grupu daļa, kurā 634 pacienti tika randomizēti divās atšķirīgās ārstēšanas grupās, to vidū XELOX vai FOLFOX-4, un turpmākā 2x2 faktoriālā daļa, kurā 1401 pacients tika randomizēts četrās atšķirīgās ārstēšanas grupās, to vidū XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumabs un FOLFOX-4 plus bevacizumabs. Informāciju par ārstēšanas shēmām skatīt 6. tabulā.

6. tabula. Ārstēšanas shēmas pētījumā NO16966 (mCRC)

	Terapija	Sākuma deva	Shēma
FOLFOX-4 vai FOLFOX-4 + bevacizumabs	Oksaliplatīns	85 mg/m <sup>2</sup> intravenozi 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 2 nedēļām Leikovorīns 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām 5-fluoruracils intravenozi bolus/infūzijā, katru 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām
	Leikovorīns	200 mg/m <sup>2</sup> intravenozi 2 h	
	5-fluoruracils	400 mg/m <sup>2</sup> intravenozi bolus, pēc tam 600 mg/m <sup>2</sup> intravenozi 22 h	
	Placebo vai bevacizumabs	5 mg/kg intravenozi 30 – 90 min	1. dienā pirms FOLFOX-4, ik pēc 2 nedēļām
XELOX vai XELOX+ bevacizumabs	Oksaliplatīns	130 mg/m <sup>2</sup> intravenozi 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 3 nedēļām Kapecitabīns perorāli divreiz dienā 2 nedēļas (pēc tam 1 nedēļa bez ārstēšanas)
	Kapecitabīns	1000 mg/m <sup>2</sup> perorāli divreiz dienā	
	Placebo vai bevacizumabs	7,5 mg/kg intravenozi 30 - 90 min	
5-fluoruracils: intravenoza bolus injekcija uzreiz pēc leikovorīna			

Līdzvērtīga iedarbība XELOX grupas pacientiem, salīdzinot ar FOLFOX-4 grupu pacientiem, tika pierādīta piemēroto pacientu populācijas un terapiju saņēmušo pacientu populācijas kopējā salīdzinājumā attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (skatīt 7. tabulu). Rezultāti liecina, ka attiecībā uz kopējo dzīvildzi XELOX ir pielīdzināms FOLFOX-4 (skatīt 7. tabulu). XELOX plus bevacizumaba salīdzināšana ar FOLFOX-4 plus bevacizumabu bija iepriekš noteikta izpētes analīze. Šajā ārstēšanas apakšgrupu salīdzinājumā XELOX plus bevacizumabs izrādījās līdzvērtīgs kombinācijai FOLFOX-4 plus bevacizumabs (risks attiecība 1,01; 97,5 % TI 0,84 - 1,22) attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas. Vidējais novērošanas ilgums līdz primārai analīzei terapijai paredzētajā (*intention to treat*) populācijā bija 1,5 gadi; 7. tabulā iekļauti arī analīzes dati pēc papildu 1 gada novērošanas. Taču, veicot dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi ārstēšanas laikā, netika apstiprināti vispārējās dzīvildzes bez slimības progresēšanas un kopējās dzīvildzes analīzes rezultāti: XELOX risks attiecība, salīdzinot ar FOLFOX-4 bija 1,24 ar 97,5% TI 1,07 – 1,44. Lai gan jutības analīzes liecina, ka shēmu un audzēja novērtēšanas atšķirības ietekmē dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzi ārstēšanas laikā, pilnīgs šā rezultāta skaidrojums nav zināms.

7. tabula. Pētījuma NO 16966 līdzvērtības analīzes galvenie efektivitātes rezultāti

PRIMĀRĀ ANALĪZE			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (PPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (PPP*: N=937; ITT**: N=1017)	
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)	RA (97,5% TI)	
Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas			
PPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Rādītājs: kopējā dzīvildze			
PPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
PAPILDU 1 GADA NOVĒROŠANA			
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)	RA (97,5% TI)	
Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas			

PPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Rādītājs: kopējā dzīvildze			
PPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*PPP=piemēroto pacientu populācija; \*\*ITT=terapijai paredzēto pacientu populācija.

Randomizēta, kontrolēta III fāzes pētījumā (CAIRO) pētīja kapecitabīna lietošanu pirmās izvēles terapijā 1000 mg/m<sup>2</sup> lielā sākumdevā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 820 pacientus nejaušīgi iedalīja, lai saņemtu vai nu secīgu ārstēšanu (n=410), vai kombinētu ārstēšanu (n=410). Secīgu ārstēšanu veidoja pirmās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas), otrās izvēles terapija ar irinotekānu (350 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un trešās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) un oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā). Kombinētu ārstēšanu veidoja pirmās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) kombinācijā ar irinotekānu (250 mg /m<sup>2</sup> 1. dienā) (XELIRI) un otrās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) plus oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā). Visi ārstēšanas cikli tika nozīmēti ar 3 nedēļu intervālu. Pirmās izvēles terapijā vidējā dzīvildze bez progresēšanas terapiju saņēmušo pacientu populācijā bija 5,8 mēneši (95 % TI 5,1 – 6,2 mēneši) kapecitabīna monoterapijas gadījumā un 7,8 mēneši (95 % TI 7,0 – 8,3 mēneši; p=0,0002) XELIRI gadījumā. Taču tas bija saistīts ar palielinātu kuņģa-zarnu trakta toksicitātes un neitropēnijas risku pirmās izvēles terapijas laikā ar XELIRI (26 % un 11 % attiecīgi XELIRI un pirmās izvēles kapecitabīna terapijas gadījumā).

XELIRI ar 5-FU un irinotekāna kombināciju (FOLFIRI) salīdzināja trijos randomizētos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi. XELIRI terapijas shēmas ietvēra kapecitabīnu pa 1000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā no 1. līdz 14. dienai triju nedēļu kursā apvienojumā ar irinotekānu 250 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā. Lielākajā pētījumā (BICC-C) pacienti bija randomizēti, lai saņemtu vai nu atklāti FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145), vai XELIRI (n = 141), un papildus randomizēti, lai saņemtu dubultmaskētu ārstēšanu ar celekoksibu vai placebo. Mediānā PFS bija 7,6 mēneši FOLFIRI lietotājiem, 5,9 mēneši mIFL lietotājiem (p = 0,004), salīdzinot ar FOLFIRI) un 5,8 mēneši XELIRI lietotājiem (p = 0,015). Mediānā OS bija 23,1 mēnesis FOLFIRI, 17,6 mēneši mIFL (p = 0,09) un 18,9 mēneši XELIRI lietotājiem (p = 0,27). Ar XELIRI ārstētajiem pacientiem konstatēja stipru kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, salīdzinot ar FOLFIRI lietotājiem (caureja 48 % un 14 % attiecīgi XELIRI un FOLFIRI lietotāju).

EORTC pētījumā pacienti bija randomizēti, lai saņemtu vai nu atklāti FOLFIRI (n = 41), vai XELIRI (n = 44), un papildus randomizēti saņemt vai nu dubultmaskētu ārstēšanu ar celekoksibu, vai placebo. XELIRI lietotājiem mediānā PFS un kopējā dzīvildze (OS) bija mazāka nekā FOLFIRI lietotājiem (PFS 5,9, salīdzinot ar 9,6 mēnešiem un OS 14,8, salīdzinot ar 19,9 mēnešiem), turklāt pacientiem, kuri saņēma XELIRI shēmu, biežāk tika ziņots par caureju (41 % XELIRI, 5,1 % FOLFIRI lietotāju).

*Skof et al* publicētajā pētījumā pacienti tika randomizēti FOLFIRI vai XELIRI saņemšanai. Kopējā atbildreakcijas sastopamība XELIRI un FOLFIRI grupā bija attiecīgi 49 % un 48 % (p = 0,76). Ārstēšanas beigās slimības simptomu nebija attiecīgi 37 % un 26 % XELIRI un FOLFIRI grupas pacientu (p = 0,56). Abu ārstēšanas veidu gadījumā toksicitāte bija līdzīga, izņemot neitropēniju, par ko ar FOLFIRI ārstētajiem pacientiem ziņoja biežāk.

*Monatgnani et al* triju iepriekš aprakstīto pētījumu rezultātus izmantoja, lai kopīgi analizētu randomizētos pētījumus, kuru laikā tika salīdzinātas FOLFIRI un XELIRI shēmas, ārstējot metastātisku kolorektālu vēzi (mCRC).

Ar FOLFIRI izmantošanu bija saistīts nozīmīgs slimības progresēšanas riska samazinājums (RA = 0,76, 95 % TI 0,62–0,95, p < 0,01), ko daļēji noteica sliktā XELIRI izmantoto shēmu panesamība.

Randomizētā klīniskā pētījumā (*Souglakos et al*, 2012), kurā salīdzināja FOLFIRI + bevacizumaba un XELIRI + bevacizumaba lietošanu, iegūtie dati neliecināja par ievērojamu PFS vai OS atšķirību starp dažādām grupām. Pacientiem randomizēti tika nozīmēti FOLFIRI + bevacizumabs (A grupa, n=167) vai XELIRI + bevacizumabs (B grupa, n=166). B grupā XELIRI shēmā izmantoja kapecitabīnu pa

1000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā 14 dienas + irinotekānu 250 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā. FOLFIRI-Bev un XELIRI-Bev grupā mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) bija attiecīgi 10,0 un 8,9 mēneši (p = 0,64), kopējā dzīvildze 25,7 un 27,5 mēneši (p = 0,55), un atbildreakcijas sastopamība 45,5 % un 39,8 % (p = 0,32). Ar XELIRI + bevacizumabu ārstētajiem pacientiem ziņots par nozīmīgi biežāku caureju, febrīlu neitropēniju un plauktu-pēdu ādas reakcijām nekā ar FOLFIRI + bevacizumabu ārstētajiem pacientiem, nozīmīgi palielinoties terapijas aizkavēšanās, devas samazināšanas un ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaitam.

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta II fāzes pētījuma (AIO KRK 0604) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu pirmās izvēles terapijā, 800 mg/m<sup>2</sup> sākumdevā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu un bevacizumabu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 120 pacientu tika randomizēti modificētas XELIRI shēmas un kapecitabīna (800 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), irinotekāna (200 mg/m<sup>2</sup> 30 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) un bevacizumaba (7,5 mg/kg 30–90 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) saņemšanai; 127 pacientiem randomizēti tika nozīmēta ārstēšana ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundas ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) un bevacizumabu (7,5 mg/kg 30–90 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām). Pēc 26,2 mēnešu pētījuma populācijas vidējās novērošanas atbildes reakcija pret ārstēšanu parādīta 8. tabulā.

8.tabula. AIO KRK pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti

	<b>XELOX + bevacizumabs (ITT: N = 127)</b>	<b>Modificēta XELIRI shēma + bevacizumabs (ITT: N = 120)</b>	<b>Riska attiecības 95 % TI P vērtība</b>
<b>Dzīvildze bez progresēšanas pēc 6 mēnešiem</b>			
ITT	76 %	84 %	-
95 % TI	69 – 84 %	77 – 90 %	
<b>Mediānā dzīvildze bez progresēšanas</b>			
ITT	10,4 mēneši	12,1 mēneši	0,93
95 % TI	9,0 – 12,0	10,8 – 13,2	0,82 – 1,07 P = 0,30
<b>Mediānā kopējā dzīvildze</b>			
ITT	24,4 mēneši	25,5 mēneši	0,90
95 % TI	19,3 – 30,7	21,0 – 31,0	0,68 – 1,19 P = 0,45

*Kombinēta ārstēšana metastātiska kolorektāla vēža otrās izvēles terapijā*

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma (NO16967) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu metastātiska kolorektāla vēža otrās izvēles terapijā. Šajā pētījumā 627 pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri iepriekš bija ārstēti ar irinotekānu kombinācijā ar fluorpirimidīna shēmu kā pirmās rindas terapiju, tika randomizēti ārstēšanai ar XELOX vai FOLFOX-4. XELOX un FOLFOX-4 lietošanas shēmu (bez placebo vai bevacizumaba pievienošanas) skatīt 6. tabulā. Protokolam atbilstošajā un terapijai paredzēto pacientu populācijā dzīvildze bez slimības progresēšanas apliecināja XELOX un FOLFOX-4 līdzvērtību (skatīt 9. tabulu). Rezultāti liecina, ka XELOX kopējās dzīvildzes ziņā ir līdzvērtīgs FOLFOX-4 (skatīt 9. tabulu). Vidējais novērošanas laiks līdz primārai analīzei terapijai paredzēto pacientu populācijā bija 2,1 gads. 9. tabulā ir iekļauta arī analīzes, kas veikta pēc papildus 6 mēnešu novērošanas, dati.



9. tabula. Pētījuma NO16967 līdzvērtības analīzes galvenie efektivitātes rezultāti

PRIMĀRĀ ANALĪZE			
XELOX (PAP*: N=251; ITT**: N=313)		FOLFOX-4 (PAP*: N=252; ITT**: N=314)	
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (95% TI)
Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas			
PAP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Rādītājs: kopējā dzīvildze			
PAP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
PAPILDU NOVĒROŠANA PĒC 6 MĒNEŠIEM			
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (95% TI)
Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas			
PAP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Rādītājs: kopējā dzīvildze			
PAP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PAP=protokolam atbilstošā populācija; \*\*ITT=terapijai paredzēto pacientu populācija

### Progresējošs kuņģa vēzis

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniska pētījuma dati pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi apliecina kapecitabīna lietošanu progresējoša kuņģa vēža (ML17032) pirmās rindas terapijā. Šajā pētījumā 160 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam seko 7 dienu periods bez šo zāļu lietošanas) un cisplatīnu (80 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Kopumā 156 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> dienā, veicot infūziju 1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām) un cisplatīnu (80 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā, ik pēc 3 nedēļām). Kapecitabīns kombinācijā ar cisplatīnu attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas bija līdzvērtīgs 5-FU kombinācijā ar cisplatīnu protokola analīzē (risks attiecība 0,81; 95% TI 0,63 – 1,04). Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 5,6 mēneši (kapecitabīns + cisplatīns), salīdzinot ar 5,0 mēnešiem (5-FU + cisplatīns). Dzīvildzes (kopējās dzīvildzes) risks attiecība bija līdzīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas risks attiecībai (risks attiecība 0,85; 95% TI 0,64 – 1,13). Vidējā dzīvildze bija 10,5 mēneši (kapecitabīns + cisplatīns), salīdzinot ar 9,3 mēnešiem (5-FU + cisplatīns).

Dati no randomizēta, daudzcentru, III fāzes pētījuma, kas salīdzināja kapecitabīnu ar 5-FU un oksaliplatīnu ar cisplatīnu pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi, apstiprina kapecitabīna lietošanu progresējoša kuņģa vēža pirmās rindas terapijā (REAL-2). Šajā pētījumā 1002 pacienti tika randomizēti 2x2 faktoru plānojumā vienā no šādām 4 grupām:

- ECF: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m<sup>2</sup> divu stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā);
- ECX: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m<sup>2</sup> divu stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā nepārtraukti);
- EOF: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā);

- EOX: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā nepārtraukti).

Primārās efektivitātes analīze protokola populācijā pierādīja, ka attiecībā uz kopējo dzīvildzi kapecitabīns bija līdzvērtīgs shēmām, kuru pamatā ir 5-FU (risks attiecība 0,86; 95% TI 0,8 - 0,99) un oksaliplatīns bija līdzvērtīgs shēmām, kuru pamatā bija cisplatīns (risks attiecība 0,92; 95% TI 0,80 - 1,05). Vidējā kopējā dzīvildze kapecitabīnu saturošu shēmu lietošanas gadījumā bija 10,9 mēneši un 5-FU saturošu shēmu lietošanas gadījumā - 9,6 mēneši. Vidējā kopējā dzīvildze cisplatīnu saturošu shēmu lietošanas gadījumā bija 10,0 mēneši, un 10,4 mēneši – oksaliplatīnu saturošu shēmulietošanas gadījumā.

Kapecitabīns ir lietots arī kombinācijā ar oksaliplatīnu progresējoša kuņģa vēža ārstēšanai. Pētījumi par kapecitabīna monoterapiju liecina, ka kapecitabīns ir aktīvs progresējoša kuņģa vēža gadījumā.

#### Resnās zarnas, kolorektāls un progresējošs kuņģa vēzis: metaanalīze

Sešu klīnisko pētījumu (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) metaanalīze apstiprina 5-FU aizvietošanu ar kapecitabīnu gremošanas trakta vēža monoterapijā un kombinētajā terapijā. Apvienotā analīzē tika iekļauti 3097 pacienti, kas ārstēti ar kapecitabīnu saturošām shēmām, un 3074 pacienti, kas ārstēti ar 5-FU saturošām shēmām. Vidējā kopējā dzīvildze pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu saturošām shēmām bija 703 dienas (95% TI: 671; 745), bet pacientiem, kuri tika ārstēti ar 5-FU saturošām shēmām bija 683 dienas (95% TI: 646; 715). Kopējās dzīvildzes risks attiecība bija 0,94 (95% TI: 0,89; 1,00, p=0,0489), apstiprinot, ka kapecitabīnu ietverošas shēmas ir līdzvērtīgas 5-FU ietverošām shēmām.

#### Krūts vēzis

##### Kapecitabīna un docetaksela kombinēta terapija lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma dati apstiprina kapecitabīna un docetaksela kombinētu terapiju pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kas ietver antraciklīnu. Šajā pētījumā 255 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums, un docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). 256 pacienti tika randomizēti docetaksela monoterapijai (100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Dzīvildze bija augstāka kapecitabīna + docetaksela kombinētās terapijas grupā (p=0,0126). Vidējā dzīvildze bija 442 dienas (kapecitabīns + docetaksels), salīdzinot ar 352 dienām (docetaksela monoterapija). Kopējais objektīvas atbildes rādītājs visā randomizētajā populācijā (pētnieku vērtējums) bija 41,6% (kapecitabīns + docetaksels), salīdzinot ar 29,7% (docetaksela monoterapija); p=0,0058. Laiks līdz slimības progresēšanai bija lielāks kapecitabīna + docetaksela kombinācijas gadījumā (p<0,0001). Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai bija 186 dienas (kapecitabīns + docetaksels), salīdzinot ar 128 dienām (docetaksela monoterapija).

##### Kapecitabīna monoterapija pacientiem pēc neveiksmīgas taksānus, antraciklīnu saturošas ķīmijterapijas un pacientiem, kuriem ārstēšana ar antraciklīnu nav indicēta

Divi daudzcentru II fāzes klīniskie pētījumi pamato kapecitabīna lietošanu monoterapijā to pacientu ārstēšanai, kuriem bija neveiksmīga taksānu terapija un antraciklīnu saturoša ķīmijterapija, vai kuriem nav indicēta turpmāka antraciklīna terapija. Šajos pētījumos kopumā 236 pacienti saņēma kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums). Kopējais objektīvas atbildes rādītājs (pētnieku vērtējums) bija 20% (pirmais pētījums) un 25% (otrais pētījums). Vidējais laiks līdz slimības progresēšanai bija 93 un 98 dienas. Vidējā dzīvildze bija 384 un 373 dienas.

#### Visas indikācijas

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot vairāk nekā 4700 pacientu datus, kuri tika ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju vai kapecitabīnu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu

indikāciju dēļ (resnās zarnas, kolorektāls, kuņģa un krūts vēzis), tika pierādīts, ka kapecitabīnu lietojošiem pacientiem, kuriem radās plaukstu – pēdu sindroms (PPS), bija ilgāka kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kuriem neradās PPS: vidējā kopējā dzīvildze 1100 dienas (95% TI 1007; 1200) salīdzinājumā ar 691 dienu (95% TI 638; 754) ar riska attiecību 0,61 (95% TI 0,56; 0,66).

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur kapecitabīnu, visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās resnās un taisnās zarnas adenokarcinomas, kuņģa adenokarcinomas un krūts karcinomas indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Kapecitabīna farmakokinētika vērtēta devas robežās no 502 līdz 3514 mg/m<sup>2</sup> dienā. 1. un 14. dienā noteiktie kapecitabīna, 5'-dezoksi-5-fluorocitidīna (5'-DFCR) un 5'-dezoksi-5-fluoruridīna (5'-DFUR) farmakokinētiskie raksturlielumi bija līdzīgi. 14. dienā 5-FU AUC bija par 30–35% lielāks. Kapecitabīna devas samazināšana vairāk nekā proporcionāli devai samazina 5-FU sistēmisku iedarbību aktīvā metabolīta nelineārās farmakokinētikas dēļ.

### Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas kapecitabīns ātri un plaši uzsūcas, kam seko ekstensīva pārveidošanās par metabolītiem 5'-DFCR un 5'-DFUR. Lietošana kopā ar uzturu samazina kapecitabīna uzsūkšanās ātrumu, bet tas tikai nedaudz ietekmē 5'-DFUR AUC un nākamā metabolīta 5-FU AUC. Lietojot 1250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabīna devu pēc ēdienreizes 14. dienā, kapecitabīna, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU un FBAL maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ , µg/ml) bija attiecīgi 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 un 5,46. Laiks, kurā tika sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā ( $T_{max}$ , stundas) bija 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 un 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> līmenis bija 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 un 36,3 µg•h/ml.

### Izkliede

Cilvēka plazmas pētījumos *in vitro* noteikts, ka ar olbaltumiem (galvenokārt albumīniem) saistās 54% kapecitabīna, 10% 5'-DFCR, 62% 5'-DFUR un 10% 5-FU.

### Biotransformācija

Vispirms aknās karboksilesterāze metabolizē kapecitabīnu par 5'-DFCR, kuru pēc tam citidīndeamināze, kas galvenokārt atrodas aknās un audzēja audos, pārveido par 5'-DFUR. Turpmākā 5'-DFUR katalītiskā aktivācija notiek timidīnfosforilāzes (ThyPase) ietekmē. Enzīmi, kas piedalās katalītiskā aktivācijā, atrasti audzēja audos un arī veselos audos, lai gan parasti mazākā koncentrācijā. Kapecitabīna pakāpeniskā enzimatiskā biotransformācija par 5-FU rada lielāku koncentrāciju audzēja audos. Kolorektāla vēža gadījumā 5-FU veidošanās lielākoties notiek audzēja stromas šūnās. Pēc perorālas kapecitabīna lietošanas pacientiem ar kolorektālu vēzi 5-FU koncentrācijas attiecība vēža audos un apkārtējos audos bija 3,2 (0,9–8,0 robežās). 5-FU koncentrācijas attiecība vēža audos un plazmā bija 21,4 (3,9–59,9 robežās, n=8), bet koncentrācijas attiecība veselos audos un plazmā bija 8,9 (3,0–25,8 robežās, n=8). Tika noteikta timidīnfosforilāzes aktivitāte, kas bija četras reizes lielāka kolorektāla vēža audos, salīdzinot ar apkārtējiem veseliem audiem. Atbilstoši imūnhistoķīmiskiem pētījumiem, timidīna fosforilāze lielākoties lokalizēta audzēja stromas šūnās.

5-fluoruracils (FU) enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) ietekmē tālāk katabolizējas par ievērojami mazāk toksisko dihidro-5-fluoruracilu (FUH<sub>2</sub>). Dihidropirimidīnāze sašķeļ pirimidīna gredzenu, iegūstot 5-fluor-ureidopropionskābi (FUPA). Rezultātā β-ureido-propionāze sašķeļ FUPA par α-fluor-β-alanīnu (FBAL), kas izdalās ar urīnu. Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitāte ir ātrumu ierobežojošs solis. DPD deficīts var palielināt kapecitabīna toksicitāti (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

### Eliminācija

Kapecitabīna, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU un FBAL eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ , stundas) bija attiecīgi 0,85; 1,11; 0,66; 0,76 un 3,23. Kapecitabīns un tā metabolīti galvenokārt izdalās ar urīnu; urīnā noteikti 95,5% lietotās kapecitabīna devas. Ar izkārnījumiem izdalās neliela zāļu daļa (2,6%). No metabolītiem visvairāk ar urīnu izdalās FBAL (57 % lietotās devas). Aptuveni 3% lietotās devas izdalās ar urīnu nemainītā veidā.

#### Kombinēta terapija

1. fāzes pētījumos, novērtējot kapecitabīna efektu uz docetaksela vai paklitaksela farmakokinētiku un otrādi, konstatēts, ka kapecitabīns neietekmē docetaksela vai paklitaksela farmakokinētiku ( $C_{max}$  un AUC) un docetaksels vai paklitaksels neietekmē 5'-DFUR farmakokinētiku.

#### Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Pēc 505 pacientu ar kolorektālu vēzi ārstēšanas, lietojot 1250 mg/m<sup>2</sup> kapecitabīna divas reizes dienā, tika analizēta populācijas farmakokinētika. Dzimumam, sākotnēji esošām vai neesošām aknu metastāzēm, funkcionālam stāvoklim pēc Karnovska, kopējā bilirubīna, seruma albumīna, ALAT un AsAT koncentrācijai nebija statistiski nozīmīga ietekme uz 5'-DFUR, 5-FU un FBAL farmakokinētiku.

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem metastāžu dēļ

Atbilstoši farmakokinētikas pētījumam par vēža slimniekiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kas radušies metastāžu dēļ, šiem pacientiem var palielināties kapecitabīna bioloģiskā pieejamība un 5-FU ietekme, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nav aknu darbības traucējumu. Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu vēža slimniekiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta kreatinīna klirensa ietekme uz nepārveidotu zāļu un 5-FU farmakokinētiku. Tika noteikts, ka kreatinīna klirens ietekmē 5'-DFUR sistēmisko iedarbību (kreatinīna klirensam samazinoties par 50%, AUC palielinās par 35%) un FBAL sistēmisko ietekmi (kreatinīna klirensam samazinoties par 50%, AUC palielinās par 114%). FBAL ir metabolīts bez antiproliferatīvās aktivitātes.

#### Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā tika iekļauti pacienti plašā vecuma diapazonā (27–86 gadi), kuru vidū bija 234 pacienti (46%) 65 gadu vecumā vai vecāki, netika noteikta vecuma ietekme uz 5'-DFUR un 5-FU. FBAL AUC palielinājās līdz ar gadiem (vecuma palielināšanās par 20% rada FBAL AUC palielināšanos par 15%). Iespējams, ka šo palielināšanos izraisa nieru darbības pārmaiņas.

#### Etniskie faktori

Pēc kapecitabīna iekšķīgas nozīmēšanas devā 825 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas japāņu pacientiem (n=18) kapecitabīna  $C_{max}$  bija par 36% zemāks un AUC bija par 24% zemāks nekā baltās rases pacientiem (n=22). Japāņu pacientiem bija par 25% zemāks FBAL  $C_{max}$  un par 34% zemāks FBAL AUC nekā baltās rases pacientiem. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma. Citu metabolītu gadījumā (5'-DFCR, 5'-DFUR un 5'-FU) būtiskas atšķirības neparādījās.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem un pelēm kapecitabīna perorāla lietošana katru dienu izraisīja fluorpirimidīniem raksturīgu toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu, limfātisko un asinsrades sistēmu. Šīs toksiskās ietekmes bija pārejošas. Lietojot kapecitabīnu, tika novērota toksiska ietekme uz ādu, kam bija raksturīgas deģeneratīvas/regresīvas pārmaiņas. Kapecitabīns neizraisīja toksisku ietekmi uz aknām un CNS. *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem pēc intravenozas lietošanas (100 mg/kg) tika konstatēta kardiovaskulāra toksicitāte (piemēram, PR un QT intervālu pagarināšanās), taču to neizraisīja atkārtota perorālu devu lietošana (1379 mg/m<sup>2</sup> dienā).

Divu gadu ilgā kancerogenitātes pētījumā pelēm netika pierādīta kapecitabīna kancerogēna ietekme.

Fertilitātes standartpētījumos peļu mātītēm, kam tika lietots kapecitabīns, novēroja auglības traucējumus; šī ietekme izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Papildus tam 13 nedēļu ilgā pētījumā novēroja atrofisku un deģeneratīvu pārmaiņu rašanos peļu tēviņu dzimumorgānos; šī izpausme izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Embriotoksicitātes un teratogenitātes pētījumos pelēm tika novērota ar devas lielumu saistīta augļa rezorbcija un teratogēna ietekme. Pērtiķiem, lietojot lielas devas, novēroja abortu un embrija bojāeju, taču teratogēna ietekme netika pierādīta.

*In vitro* kapecitabīnam netika noteikta mutagēna ietekme uz baktērijām (Eimsa tests) vai zīdītāju šūnām (Ķīnas kāmjā V79/HPRT gēna mutācijas tests). Tomēr, līdzīgi citiem nukleozīdu analogiem (t.i., 5-FU), kapecitabīnam noteikta klastogēna ietekme uz cilvēka limfocītiem (*in vitro*), un peļu kaulu smadzeņu mikrokodolu testos (*in vivo*) radās reakcija ar pozitīvu noslieci.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktoze

Mikrokristāliska celuloze

Hipromeloze

Kroskarmelozes nātrija sāls

Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Makrogols (400)

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

#### Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH – alumīnija blisteris, kas satur 10 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 60 tabletes.

#### Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH – alumīnija blisteris, kas satur 10 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 120 tabletes.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Jāievēro atbilstošas procedūras par drošu rīkošanos ar citotoksiskām zālēm.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes  
EU/1/12/761/001

Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes  
EU/1/12/761/002

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 20. aprīlis 2012  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 09. janvāris 2017

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Merckle GmbH  
Ludwig Merckle Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles, ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojama.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/761/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Teva B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabinum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

120 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

**12. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/761/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabinum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Teva B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes

### Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes

capecitabinum

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Capecitabine Teva un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Capecitabine Teva lietošanas
3. Kā lietot Capecitabine Teva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Capecitabine Teva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Capecitabine Teva un kādam nolūkam tās lieto**

Capecitabine Teva pieder zāļu grupai, ko dēvē par “citostatiskām zālēm”, kas pārtrauc vēža šūnu augšanu. Capecitabine Teva satur kapecitabīnu, kas pats par sevi nav citostatisks līdzeklis. Tikai pēc uzsūkšanās organismā tas pārveidojas par aktīvām pretvēža zālēm (vairāk audzēja audos nekā veselos audos).

Capecitabine Teva lieto resnās zarnas, taisnās zarnas, kuņģa vai krūts vēža ārstēšanai. Capecitabine Teva lieto, lai novērstu jauna resnās zarnas vēža rašanos pēc pilnīgas audzēja izoperēšanas.

Capecitabine Teva var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Capecitabine Teva lietošanas**

#### **Nelietojiet Capecitabine Teva šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret kapecitabīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Jums jāziņo ārstam, ja zināt, ka Jums ir alerģija vai paaugstinātas jutības reakcija pret šīm zālēm,
- ja Jums iepriekš ir bijusi smaga reakcija pret ‘fluorpirimidīnu’ terapiju (pretvēža līdzekļu grupu, kā piemēram, fluoruracilu),
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti,
- ja Jums ir izteikti zems balto asins šūnu vai trombocītu līmenis asinīs (leikopēnija, neitropēnija vai trombocitopēnija),
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi,
- ja ir zināms, ka Jums ir pilnīgs enzīma dihidropiridīndehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums (ir pilnīgs DPD deficīts);
- ja Jūs pašlaik tiekat vai esat bijis ārstēts pēdējās 4 nedēļās ar brīvu dīnu *herpes zoster* (vējbaku vai jostas rozes) terapijas ietvaros.

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Capecitabine Teva lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja ir zināms, ka Jums ir daļējs enzīma dihidropiridindehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums;
- ja Jums ir ģimenes loceklis, kuram ir enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) daļējs vai pilnīgs deficīts.
- ja Jums ir aknu vai nieru slimības;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirdsdarbības traucējumi (piemēram, neregulāra sirdsdarbība vai fiziskas piepūles un sirds apasiņošanas traucējumu izraisītas sāpes krūtīs, žoklī vai mugurā);
- ja Jums ir smadzeņu slimības (piemēram, audzējs, kas ir izplatījies smadzenēs, vai nerva bojājums (neiropātija);
- ja Jums ir kalcija līdzsvara traucējumi (to var redzēt asins analīzēs);
- ja Jums ir cukura diabēts;
- ja izteikta slikta dūša un vemšana traucē Jums uzņemt ūdeni un uzturu;
- ja Jums ir caureja;
- ja Jums ir vai būs šķidrums zudums;
- ja Jums ir elektrolītu līdzsvara traucējumi asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi, redzami analīzēs);
- ja Jums ir bijuši acu bojājumi, jo var būt nepieciešama Jūsu acu papildus novērošana;
- ja Jums ir smaga ādas reakcija.

**DPD deficīts:** DPD deficīts ir ģenētisks stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības problēmām, ja vien Jūs nelietojat noteiktas zāles. Ja Jums ir DPD deficīts un lietojat Capecitabine Teva, Jums ir paaugstināts smagu blakusparādību attīstības risks (uzskaitītas 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”). Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums ieteicama DPD deficīta testēšana. Ja Jums nav enzīma aktivitātes, Jūs nedrīkstat lietot Capecitabine Teva. Ja Jums ir samazināta enzīma aktivitāte (daļējs deficīts), ārsts var izrakstīt samazinātu devu. Ja Jums ir negatīvi DPD deficīta testa rezultāti, joprojām var rasties smagas un dzīvībai bīstamas blakusparādības.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja esat noraižējies par kādu no minētām blakusparādībām vai Jums radušās citas blakusparādības, kas nav norādītas šajā lietošanas instrukcijā (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”).

## **Bērni un pusaudži**

Kapecitabīna lietošana bērniem un pusaudžiem nav indicēta. Nedodiet kapecitabīnu bērniem un pusaudžiem.

## **Citas zāles un Capecitabine Teva**

Pirms ārstēšanas sākšanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir ļoti būtiski, jo vienlaikus lietojot vairākas zāles, to darbība var pastiprināties vai pavājināties.

**Jūs nedrīkstat lietot brivudīnu (pretvīrusu līdzeklis vējbaku vai jostas rozes ārstēšanai) vienlaicīgi kamēr tiek ārstēts ar kapecitabīnu (ieskaitot pārtraukuma periodus, kad Jūs nelietojat kapecitabīna tabletes).**

**Ja Jūs esat lietojis brivudīnu, Jums jāgaida vismaz 4 nedēļas pēc brivudīna lietošanas pārtraukšanas pirms ārstēšanas ar kapecitabīnu uzsākšanas. Skatīt arī sadaļu “Nelietojiet Capecitabine Teva šādos gadījumos”.**

Jums arī jāievēro īpaša piesardzība, ja lietojat šādas zāles:

- zāles podagras ārstēšanai (allopurinolu),
- asinis šķidrinošas zāles (kumarīnu, varfarīnu),
- zāles krampju lēkmju vai trīces ārstēšanai (fenitoīnu),
- atsevišķas zāles, ko lieto, lai ārstētu dažādus vēža vai vīrusu infekciju veidus (interferonu alfa),
- staru terapijā lietojamās zāles un atsevišķas zāles, ko lieto vēža ārstēšanai (folīnskābi, oksaliplatīnu, bevacizumabu, cisplatīnu, irinotekānu),

- medikamentus folskābes deficīta ārstēšanai.

### **Capecitabine Teva kopā ar uzturu un dzērienu**

Jums jālieto Capecitabine Teva ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēdienreizes.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Jūs nedrīkstat lietot Capecitabine Teva, ja esat grūtniece vai Jums par to ir aizdomas.

Capecitabine Teva lietošanas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Capecitabine Teva un 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcija.

Ja esat pacients vīrietis un Jūsu partnerei sievietei var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Capecitabine Teva un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcija.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Capecitabine Teva var izraisīt reiboni, sliktu dūšu vai nogurumu. Tādēļ iespējams, ka Capecitabine Teva varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

### **Capecitabine Teva satur laktozi**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **Capecitabine Teva satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

## **3. Kā lietot Capecitabine Teva**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Kapecitabīnu drīkst izrakstīt tikai ārsts ar pieredzi pretaudzēju zāļu izrakstīšanā.

Ārsts parakstīs tādu devu un lietošanas shēmu, kas ir piemērota Jums. Capecitabine Teva devu nosaka atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam. To aprēķina, izmantojot Jūsu augumu un ķermeņa masu. Parastā deva pieaugušajiem ir 1250 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma divreiz dienā (no rīta un vakarā). Tālāk sniegti divi piemēri: cilvēkam, kura ķermeņa masa ir 64 kg un augums 1,64 m, ķermeņa virsmas laukums ir 1,7 m<sup>2</sup> un viņam jālieto 4 tabletes pa 500 mg un 1 tablete pa 150 mg divas reizes dienā; cilvēkam, kura ķermeņa masa ir 80 kg un augums 1,80 m, ķermeņa virsmas laukums ir 2,00 m<sup>2</sup>, un viņam jālieto 5 tabletes pa 500 mg divas reizes dienā.

### **Jūsu ārsts Jums pastāstīs, kāda deva, kādā veidā un cik ilgi Jums jālieto.**

Ārsts var norādīt Jums katrai devai lietot 150 mg un 500 mg tablešu kombināciju.

- Lietojiet tabletes no **rīta un vakarā**, kā noteicis Jūsu ārsts.
- Lietojiet tabletes **30 minūšu laikā pēc ēdienreizes** (brokastīm un vakariņām) **un norijiet veselas kopā ar ūdeni. Nesaspiediet vai nesagrieziet tabletes. Ja Capecitabine Teva tabletes nespējat norīt veselas, pastāstiet savam veselības aprūpes speciālistam.**
- Svarīgi, lai Jūs lietotu visas zāles pēc ārsta norādījumiem.

Capecitabine Teva tabletes parasti lieto 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukuma periods (kad tabletes nelieto). Šis 21 dienu ilgais periods ir viens terapijas cikls.

Kombinācijā ar citiem līdzekļiem deva pieaugušiem parasti ir mazāka nekā 1250 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, un Jums var būt nepieciešams lietot tabletes citādākos laika periodos (piemēram, katru dienu, bez pārtraukuma perioda).

### **Ja esat lietojis Capecitabine Teva vairāk, nekā noteikts**

Ja esat lietojis Capecitabine Teva vairāk nekā noteikts, pirms lietojiet nākamo devu, cik drīz vien iespējams sazinieties ar ārstu.

Ja Jūs esat lietojis kapecitabīnu daudz vairāk nekā noteikts, Jums varētu būt sekojošas blakusparādības: slikta dūša, caureja, tievo zarnu vai mutes iekaisums vai čūlas, zarnu vai kuņģa sāpes vai asiņošana vai kaulu smadzeņu nomākums. Pastāstiet ārstam nekavējoties, ja Jums parādās kāds no šiem simptomiem.

### **Ja esat aizmirsis lietot Capecitabine Teva**

Nelietojiet šo aizmirsto devu vispār. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Turpiniet regulāri lietot zāles atbilstoši terapijas shēmai un paziņojiet par notikušo ārstam.

### **Ja pārtraucat lietot Capecitabine Teva**

Kapecitabīna terapijas pārtraukšana nerada blakusparādības. Gadījumā, ja Jūs lietojat kumarīna grupas antikoagulantus (piemēram, fenprokumonu saturošus), pārtraucot kapecitabīna terapiju, var būt nepieciešams, lai ārsts pielāgotu antikoagulantu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties **PĀRTRAUCIET** Capecitabine Teva lietošanu un paziņojiet ārstam, ja rodas kāds no šiem simptomiem:

- **Caureja:** ja vēdera izejas biežums ir palielinājies līdz 4 vai vairāk reizēm, salīdzinot ar parasto vēdera izeju katru dienu, vai caureja ir naktī;
- **Vemšana:** ja Jums 24 stundu laikā vemšana rodas vairāk par vienu reizi;
- **Slikta dūša:** ja Jums ir ēstgribas zudums un katru dienu lietojat mazāku ēdiena daudzumu nekā parasti;
- **Stomatīts:** ja mutes dobumā un/vai rīklē Jums rodas sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas;
- **Plaukstu un pēdu ādas reakcija:** ja Jums rodas plaukstu un/vai pēdu sāpes, pietūkums un apsārtums;
- **Drudzis:** ja Jums ir temperatūra 38°C vai vairāk;
- **Infekcija:** ja Jums rodas baktēriju, vīrusu vai citu organismu izraisītas infekcijas izpausmes;
- **Sāpes krūtīs:** ja Jums rodas sāpes, kas lokalizējas krūšu kurvja centrā, īpaši slodzes laikā;
- **Sīvensa-Džonsona sindroms:** ja Jums rodas sāpīgi sarkani vai purpurkrāsas izsitumi, kas izplatās, un pūšļi un/vai cita veida bojājumi parādās uz gļotādām (piemēram, mutes dobumā un uz lūpām), it īpaši, ja Jums iepriekš ir bijis jutīgums pret gaismu, elpceļu infekcijas (piemēram, bronhīts) un/vai drudzis;
- **DPD deficīts:** ja ir zināms, ka Jums ir DPD deficīts, ir palielināts risks, ka Jums varētu akūti un agrīni rasties toksicitāte un smagas, dzīvībai bīstamas vai letālas Capecitabine Teva blakusparādības (piemēram, stomatīts, gļotādas iekaisums, caureja, neitropēnija un neirotoksicitāte);
- **Angioedēma:** ja novērojat kādu no turpmāk minētajiem simptomiem, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība: galvenokārt sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, nieze un izsitumi. Tās var būt angioedēmas pazīmes.

Ātri atklātas, šīs blakusparādības parasti mazinās 2–3 dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Taču tad, ja tās neizzūd, nekavējoties paziņojiet ārstam. Ārsts var norādīt Jums atsākt terapiju ar mazāku devu.

Ja ārstēšanas pirmajā ciklā rodas smags stomatīts (čūlas mutē un/vai rīklē), gļotādas iekaisums, caureja, neitropēnija (paaugstināts infekciju risks) vai neirotoksicitāte, iespējama saistība ar DPD deficītu (skatīt 2. punktā: “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Plaukstu un pēdu ādas reakcija var novest pie pirkstu nospiedumu zuduma, kas varētu traucēt Jūsu identificēšanu, skanējot pirkstu nospiedumus.

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām, lietojot kapecitabīnu vienu pašu, ļoti bieži novērotas blakusparādības, kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem, ir šādas:

- sāpes vēderā;
- izsitumi, sausa vai niezoša āda;
- nogurums;
- ēstgribas zudums (anoreksija).

Šīs blakusparādības var kļūt smagākas, tādēļ svarīgi, lai Jūs **vienmēr nekavējoties paziņotu ārstam**, tiklīdz Jums rodas blakusparādības. Ārsts var norādīt Jums samazināt devu un/vai īslaicīgi pārtraukt Capecitabine Teva terapiju. Tas palīdzēs mazināt iespējamu blakusparādības ilgstošu saglabāšanos vai pastiprināšanos.

Citas blakusparādības:

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10) ir:

- samazināts balto vai sarkano asins šūnu skaits (redzams analīzēs)
- dehidratācija, ķermeņa masas zudums
- bezmiegs, depresija
- galvassāpes, miegainība, reibonis, ādas jutības izmaiņas (nejutīguma vai tirpšanas sajūta), garšas sajūtas traucējumi
- acs iekaisums, pastiprināta asarošana, acs apsārtums (konjunktivīts)
- vēnu iekaisums (tromboflebīts)
- elpas trūkums, asiņošana no deguna, klepus, iesnas
- aukstuma pumpas vai citas herpes infekcijas
- plaušu vai elpošanas sistēmas infekcijas (piemēram, pneimonija vai bronhīts)
- asiņošana no zarnām, aizcietējums, sāpes vēdera augšdaļā, gremošanas traucējumi, vēdera pūšanās, sausa mute
- ādas izsitumi, matu izkrišana (alopēcija), ādas apsārtums, sausa āda, nieze, ādas krāsas izmaiņas, ādas lobīšanās, ādas iekaisums, nagu bojājumi
- sāpes locītavās vai locekļos (ekstremitāšu), krūšu kurvī vai mugurā
- drudzis, locītavu tūska, slikta pašsajūta
- aknu darbības traucējumi (redzams asins analīzēs), un paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (tieks izvadīts caur aknām)

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) ir:

- asins infekcijas, urīnceļu infekcijas, ādas infekcijas, deguna un rīkles infekcijas, sēnīšu infekcijas (tostarp arī mutes), gripa, gastroenterīts, zobu abscess
- sacietējumi zem ādas (lipoma)
- asins šūnu, tostarp trombocītu, skaita samazināšanās, asins sašķidrināšanās (redzams asins analīzēs)
- alerģija
- cukura diabēts, samazināts kālija līmenis asinīs, malnutrīcija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs
- apjukuma stāvoklis, panikas lēkmes, nomākts garastāvoklis, samazināta dzimumtieksme
- apgrūtināta runa, atmiņas traucējumi, koordinācijas zudums pārvietojoties, līdzsvara traucējumi, ģībonis, nervu bojājumi (neiropātijas) un jušanas traucējumi
- miglaina redze vai redzes dubultošanās
- reibonis, sāpes ausīs
- neregulāra sirdsdarbība un sirdsklauves (aritmija), sāpes krūtīs un sirdslēkme (infarkts)

- asins recekļi dziļajās vēnās (tromboze), augsts vai zems asinsspiediens, karstuma viļņi, aukstas ekstremitātes, purpura plankumi uz ādas
- plaušu vēnu nosprostošanās (plaušu embolija), plaušas kolapss, asins atklepošana, astma, elpas trūkums slodzes laikā
- zarnu nosprostošanās, šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, tievās vai resnās zarnas, kuņģa vai barības vada iekaisums, sāpes vēdera lejasdaļā, diskomforta sajūta, grēmas (barības atvilkšana no kuņģa), asinis izkārnījumos
- dzelte (dzeltena āda un acis)
- ādas čūlas un tulznas, ādas reakcija uz saules gaismu, apsārtušas plaukstas, sejas pietūkums vai sāpes
- locītavu pietūkums vai stīvums, sāpes kaulos, muskuļu vājums vai stīvums
- šķidruma uzkrāšanās nierēs, biežāka urinācija naktīs laikā, urīna nesaturēšana, asins urīnā, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (kas liecina par nieru darbības traucējumiem)
- neparasta asiņošana no maksts
- pietūkums (tūska), drebuļi un drudzis

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- angioedēma (galvenokārt sejas, lūpas, mēles vai rīkles pietūkums, nieze un izsitumi).

Dažas no šīm blakusparādībām var rasties daudz biežāk, ja kapecitabīnu lieto kopā ar citām zālēm vēža ārstēšanai. Citas blakusparādības šai gadījumā ir sekojošas:

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):

- samazināts nātrijs, magnijs vai kalcija līmenis asinīs, paaugstināts cukura līmenis asinīs
- nervu sāpes
- zvanišana vai dzīkstēšana ausīs, dzirdes zudums
- vēnas iekaisums
- žagas, balss izmaiņas
- sāpes vai izmaiņita/ neparasta sajūta mutē, sāpes žoklī
- svīšana, svīšana naktī
- muskuļu spazmas
- apgrūtināta urinācija, asins vai olbaltumvielas urīnā
- zilums vai reakcijas injekcijas vietā (rodas, ja zāles ievada injekcijas veidā vienlaicīgi)

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- asaru kanāla sašaurināšanās vai nosprostošanās (asaru kanāla stenoze)
- aknu darbības traucējumi
- iekaisums, kas izraisa disfunkciju vai žults izdales traucējumus (holestātisks hepatīts)
- specifiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (pagarināts QT intervāls)
- dažāda veida aritmijas (tostarp kambaru fibrilācija, *torsade de pointes* un bradikardija)
- acu iekaisums, kas izraisa to sāpes un, iespējams, redzes traucējumus
- ādas iekaisums, kas imūnās sistēmas darbības traucējumu dēļ izraisa sarkanus zvīņainus plankumus uz ādas.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēku):

- smagas ādas reakcijas, piemēram, ādas izsitumi, čūlas un pūslīšu veidošanās, arī čūlas mutē, degunā, uz dzimumorgāniem, plaukstām, pēdām un acīs (acu apsārtums un pietūkums)

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Capecitabine Teva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc 'EXP'. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Capecitabine Teva satur

- Aktīvā viela ir kapecitabīns.  
Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes  
Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna (*capecitabinum*).  
Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes  
Katra apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna (*capecitabinum*).
- Citas sastāvdaļas ir:  
Tabletes kodols: laktoze, mikrokristāliska celuloze, hipromeloze, kroskarmelozes nātrija sāls, magnija stearāts;  
Tabletes apvalks: makrogols 400, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E171).

### Capecitabine Teva ārējais izskats un iepakojums

#### Capecitabine Teva 150 mg apvalkotās tabletes

Ovālas, abpusēji izliektas, gaišas persiku krāsas apvalkotās tabletes ar atzīmi „C” vienā pusē un „150” otrā pusē.

Tabletes ir pieejamas blisteros pa 10 apvalkotajām tabletēm. Katrā iepakojumā ir 60 tabletes.

#### Capecitabine Teva 500 mg apvalkotās tabletes

Ovālas, abpusēji izliektas, gaišas persiku krāsas apvalkotās tabletes ar atzīmi „C” vienā pusē un „500” otrā pusē.

Tabletes ir pieejamas blisteros pa 10 apvalkotajām tabletēm. Katrā iepakojumā ir 120 tabletes.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nīderlande

### Ražotājs

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

Pharmachemie B.V.



Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Nīderlande

Merckle GmbH  
Ludwig Merckle Str. 3  
89143 Blaubeuren  
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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

**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

**România**

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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.