

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kapetsitabiini.

Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg kapetsitabiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15,6 mg veevaba laktoosi.

Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks 500 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 52 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tabletid on kaksikkumerad pikliku kujuga heledad kollakasroosad tabletid, mille ühel küljel on markeering „150” ja teisel „Xeloda”.

Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhukese polümeerikattega tabletid on kaksikkumerad pikliku kujuga kollakasroosad tabletid, mille ühel küljel on markeering „500” ja teisel „Xeloda”.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Xeloda on näidustatud:

- käärsoolevähi III staadiumi (Dukes'i skaala C) adjuvantravina operatsiooni järgselt (vt lõik 5.1).
- metastaatilise kolorektaalse vähi raviks (vt lõik 5.1).
- kaugelearenenud maovähi esmavaliku raviks kombinatsioonis platinapreparaate sisaldava raviskeemiga (vt lõik 5.1).
- kombinatsioonis dotsetakseeliga (vt lõik 5.1) lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks juhul, kui tsütotoksiline keemiaravi pole andnud tulemust. Eelnenud ravi peab olema sisaldanud antratsükliini.
- monoteerapiana lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks, kui taksaane ja antratsükliini sisaldav keemiaravi pole andnud tulemust või kui pole näidustatud ravi jätkamine antratsükliiniga.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Xeloda't tohib määrata ainult kasvajaavastase ravi kogemusega arst. Kõiki patsiente on soovitatav esimese ravitsükli ajal hoolikalt jälgida.

Haiguse progresseerumisel või talumatu toksilisuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada. Xeloda standardse ja vähendatud annuse arvestamine vastavalt kehapiinna suurusele algannuste 1250 mg/m<sup>2</sup> ja 1000 mg/m<sup>2</sup> puhul on toodud vastavalt tabelites 1 ja 2.

### Annustamine

Soovitatavad annused (vt lõik 5.1):

#### Monoteraapia

##### *Käärsoole-, kolorektaalne ja rinnavähk*

Monoteraapiana kasutamisel on kapetsitabiini soovitatav algannus käärsoolevähi adjuvantravis, metastaatilise kolorektaalse vähi või lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi ravis 1250 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta kaks korda päevas (hommikul ja õhtul, kokku 2500 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas) 14 päeva, millele järgneb 7-päevane ravipaus. Käärsoolevähi III staadiumi adjuvantravi soovitatav kestus on kokku 6 kuud.

#### Kombinatsioonravi

##### *Käärsoole-, kolorektaalne vähk ja maovähk*

Kombinatsioonravina kasutamisel tuleb kapetsitabiini soovitatavat algannust vähendada 800...1000 mg/m<sup>2</sup>-ni, kui seda manustatakse kaks korda päevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravipaus, või 625 mg/m<sup>2</sup>-ni kaks korda päevas, kui seda manustatakse pidevalt (vt lõik 5.1). Kombinatsioonis irinotekaaniga (mida manustatakse annuses 200 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval) on soovitatav algannus 800 mg/m<sup>2</sup>, kui seda manustatakse kaks korda päevas 14 päeva vältel, millele järgneb 7-päevane ravipaus. Bevatsizumabi lisamine kombineeritud raviskeemi ei mõjuta kapetsitabiini algannust. Kapetsitabiini ja tsisplatiini kombinatsiooni saavatel patsientidel tuleb enne tsisplatiini manustamist alustada (juhindudes tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest) premedikatsiooni, et säilitada organismi piisav hüdratsioon ja tagada antiemeetiline ravi. Premedikatsiooni antiemeetikumidega vastavalt oksaliplatiini ravimi omaduste kokkuvõttele soovitatakse kasutada patsientidel, kes saavad kapetsitabiini pluss oksaliplatiini kombinatsiooni. Käärsoolevähi III staadiumi adjuvantravi soovitatav kestus on 6 kuud.

##### *Rinnavähk*

Kombinatsioonis dotsetakseeliga on kapetsitabiini soovitatavaks algannuseks 1250 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta kaks korda päevas 14 päeva vältel, millele järgneb 7-päevane ravipaus, ning dotsetakseeli manustatakse annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta ühetunnise veenisisesse infusioonina iga kolme nädala järel. Kombineeritud ravi saavatel patsientidel tuleks enne dotsetakseeli manustamist alustada (juhindudes dotsetakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest) premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, näiteks deksametasooniga.

### Xeloda annuse arvestamine

Tabel 1 Standardse ja vähendatud annuse arvestamine vastavalt kehapinna suurusele kapetsitabiini algannuse 1250 mg/m<sup>2</sup> puhul

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

Tabel 2 Standardse ja vähendatud annuse arvestamine vastavalt kehapinna suurusele kapetsitabiini algannuse 1000 mg/m<sup>2</sup> puhul

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

### Annuste kohandamine ravi ajal

#### Üldine

Kapetsitabiini raviga seotud toksilisust võib ravida sümptomaatiliselt ja/või annuse muutmisega (ravi katkestamine või annuse vähendamine). Kui annust vähendatakse, ei tohi seda enam hiljem suurendada. Kõrvaltoimete puhul, mis raviarsti hinnangul ei kujune tõenäoliselt rasketeks või

eluohtlikeks (nt alopeetsia, maitsetundlikkuse muutused, küünekahjustused), võib ravi jätkata annust vähendamata või ravi katkestamata. Kapetsitabiini saavaid patsiente tuleb informeerida vajadusest mõõdukate või raskete toksilisuse nähtude ilmnemisel koheselt ravi katkestada. Toksilisuse tõttu ärajäänud kapetsitabiini annuseid ei asendata. Järgnevalt on toodud soovitatav annuse kohandamine toksilisuse ilmnemise korral:

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

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

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

### Hematoloogia

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

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

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

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

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

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

See soovitus kehtib kõigi näidustuste ja kõigi patsientide erirühmade kohta.

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

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

*Annuste kohandamine patsientide erirühmadel*

*Maksakahjustus*

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

*Neerukahjustus*

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

*Eakad*

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

- *Kapetsitabiini/dotsetakseeli kombinatsiooniga* tekib üle 60-aastastel patsientidel võrreldes nooremate patsientidega sagedamini raviga seotud raskeid 3. või 4. astme või ravimist tingitud tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 5.1). 60-aastaste ja vanemate patsientide ravimisel on soovitatav langetada kapetsitabiini annust 75%-ni (950 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas). Kui ≥ 60-aastastel patsientidel ei teki vähendatud kapetsitabiini algannuste ja dotsetakseeli kombineeritud manustamisel kõrvaltoimeid, võib kapetsitabiini annuseid ettevaatlikult tõsta kuni 1250 mg/m<sup>2</sup>-ni kaks korda päevas.

*Lapsed*

Puudub kapetsitabiini kasutamise kogemus lastel käärsoole-, kolorektaalse, mao- ja rinnavähi korral.

*Manustamisviis*

Xeloda tabletid tuleb neelata tervelt koos veega 30 minuti jooksul pärast sööki.

Xeloda tablette ei tohi purustada ega tükeldada.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

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

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Annust limiteerivad toksilised reaktsioonid

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

##### Kõhulahtisus

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

##### Dehüdratsioon

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

##### Käe-jala sündroom

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

##### Kardiotoksilisus

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

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

#### Hüpo- või hüperkaltseemia

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

#### Kesk- või perifeerse närvisüsteemi haigused

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

#### Suhkurtõbi või elektrolüütide tasakaalu häired

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

#### Antikoagulantravi kumariini derivaatidega

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

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

#### Maksakahjustus

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

#### Neerukahjustus

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

#### Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus

DPD aktiivsus limiteerib 5-fluorouratsiili katabolismi kiirust (vt lõik 5.2). DPD puudulikkusega patsientidel on seetõttu suurem risk fluoropürimidiinidega seotud toksilisuse, sealhulgas näiteks stomatiidi, kõhulahtisuse, limaskestapõletiku, neutropeenia ja neurotoksilisuse tekkeks.

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

#### Täielik DPD puudulikkus

Täielikku DPD puudulikkust esineb harva (0,01...0,5%-l valge rassi esindajatest). Täieliku DPD puudulikkusega patsientidel on suur risk eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ning neid patsiente ei tohi Xeloda'ga ravida (vt lõik 4.3).

### Osaline DPD puudulikkus

Osalist DPD puudulikkust esineb hinnanguliselt 3...9%-l valge rassi esindajatest. Osalise DPD puudulikkusega patsientidel on suurem risk raske ja potentsiaalselt eluohtliku toksilisuse tekkeks. Selle ohu vähendamiseks tuleb kaaluda väiksema algannuse kasutamist. DPD puudulikkus on näitaja, mida tuleb arvesse võtta koos teiste tavapäraste annuse vähendamise meetmetega. Algannuse vähendamine võib mõjutada ravi efektiivsust. Raske toksilisuse puudumisel võib järgnevaid annuseid hoolika järelevalve all suurendada.

### Testimine DPD puudulikkuse suhtes

Enne Xeloda'ga ravi alustamist on soovitatav teha fenotüübi ja/või genotüübi määramine hoolimata sellest, et optimaalsete ravieelsete analüüsimeetodite osas puudub kindlus. Järgida tuleb kehtivaid kliinilisi juhendeid.

Neerukahjustus võib põhjustada vere uratsiilisalduse suurenemist, millega kaasneb DPD puudulikkuse väärdiagnoosimise risk mõõduka neerukahjustusega patsientidel. Raske neerukahjustusega patsientidele on kapetsitabiin vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### DPD puudulikkuse genotüübi iseloomustus

Ravieelne testimine DPYD geeni harvaesinevate mutatsioonide suhtes võimaldab tuvastada DPD puudulikkusega patsiendid.

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

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

Patsientidel, kellel esinevad teatud heterosügootsed DPYD variandid (sealhulgas c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 variandid), on fluoropürimidiinidega ravi ajal suurem risk raske toksilisuse tekkeks.

Valge rassi esindajatel on heterosügootse c.1905+1G>A genotüübi sagedus DPYD geenis ligikaudu 1%, 1,1% c.2846A>T puhul, 2,6...6,3% c.1236G>A/HapB3 variantide puhul ning 0,07...0,1% c.1679T>G puhul.

Andmed nelja DPYD variandi esinemissageduse kohta teistes populatsioonides kui valge rassi esindajatel on piiratud. Praeguste teadmiste kohaselt Aafrika (afroameerika) või Aasia päritolu populatsioonides neli DPYD varianti praktiliselt puuduvad.

### DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustus

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustamiseks on soovitatav määrata endogeense DPD substraadi uratsiili (U) ravieelset sisaldust plasmas.

Ravieelselt suurenenud uratsiili kontsentratsioon on seotud suurema toksilisuse riskiga. Hoolimata sellest, et puudub kindlus uratsiili kontsentratsiooni piirväärtuste osas täieliku ja osalise DPD puudulikkuse määratlemiseks, loetakse uratsiili sisaldus veres  $\geq 16$  ng/ml ja  $< 150$  ng/ml osalist DPD puudulikkust näitavaks vahemikuks, millega on seotud suurenenud risk fluoropürimidiini toksilisuse tekkeks. Uratsiili sisaldust veres  $\geq 150$  g/ml loetakse täielikuks DPD puudulikkuseks, millega on seotud risk eluohtliku või surmaga lõppeva fluoropürimidiini toksilisuse tekkeks. Vere uratsiilisalduste tõlgendamisel neerukahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik (vt eespool „Testimine DPD puudulikkuse suhtes“).

### Silma komplikatsioonid

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

kliinilisele näidustusele.

### Masked nahareaktsioonid

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

### Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### Naatrium

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

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. \_

### Koostoimed teiste ravimitega

#### Brivudiin

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

#### Tsütokroom P450 2C9 substraadid

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

#### Kumariini rühma antikoagulandid

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

#### Fenütoiin

Kapetsitabiini ja fenütoiini samaaegsel kasutamisel on teatatud fenütoiini plasmakontsentratsiooni tõusust ja üksikutele juhtudele fenütoiini intoksikatsiooni sümptomite tekkest. Samaaegselt fenütoiini ja kapetsitabiiniga ravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida fenütoiini kontsentratsiooni plasmats.

#### Foliinhape/foolhape

Kapetsitabiini ja foliinhappe kombineeritud uuring näitas, et foliinhape ei omanud olulist toimet kapetsitabiini ja selle metaboliitide farmakokineetikale. Kuid foliinhappel on toime kapetsitabiini farmakodünaamikale ning foliinhape võib ravimi toksilisust suurendada: kapetsitabiini monoterapiaga vahelduva raviskeemi korral on maksimaalne talutav annus 3000 mg/m<sup>2</sup> päevas, kuid foliinhappega (30 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas) koos ainult 2000 mg/m<sup>2</sup>. Toksilisus võib oluliselt suurenedagi üleminekul 5-FU/LV-lt kapetsitabiini raviskeemile. Toksilisus võib suurenedagi ka foolhappe preparaatide kasutamisel folaadivaeguse korral foliin- ja foolhappe sarnasuse tõttu.

#### Antatsiidid

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

#### Allopurinool

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

#### Alfainterferoon

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

#### Radioterapia

Kapetsitabiini maksimaalselt talutav annus (MTD) on 3000 mg/m<sup>2</sup> päevas. Kombineeritult pärasoolevahi radioterapiaga on kapetsitabiini maksimaalselt talutav annus (MTD) 2000 mg/m<sup>2</sup> päevas kas pidevalt kasutatuna või manustatuna 6-nädalase radioterapia kuuri vältel iga päev esmaspäevast reedeni.

#### Oksaliplatiin

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

#### Bevatsizumab

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

#### Koostoimed toiduga

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

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

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

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

### Rasedus

Kapetsitabiini kasutamist raseduse ajal ei ole uuritud. Kapetsitabiini kasutamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustusi. Reproduktsooniuuringutes oli kapetsitabiin embrüoletaalse ja teratogeense toimega. Need leiud on fluoropürimidiini derivaatide puhul oodatud toimeteks. Kapetsitabiin on raseduse ajal vastunäidustatud.

### Imetamine

Ei ole teada, kas kapetsitabiin eritub inimestel rinnapiima. Kapetsitabiini mõju hindamiseks piimaeritusele või ravimi sisalduse määramiseks inimese rinnapiimas ei ole uuringuid läbi viidud. Lakteerivatel rottidel eritus rinnapiima arvestatav kogus kapetsitabiini ja selle metaboliite. Kuna võimalik kahjulik toime imetatavale imikule on teadmata, tuleb kapetsitabiiniga ravi ajal ja 2 nädala jooksul pärast viimast annust rinnaga toitmine lõpetada.

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kapetsitabiin mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kapetsitabiin võib põhjustada peeringlust, väsimust ja iiveldust.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

### Kapetsitabiini monoteraapia

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

Tabel 4 Raviga seotud kõrvaltoimete kokkuvõte kapetsitabiini monoterapiat saanud patsientidel

| <b>Organsüsteem</b>                                 | <b>Väga sage</b><br><i>Kõik raskusastmed</i> | <b>Sage</b><br><i>Kõik raskusastmed</i>                                     | <b>Aeg-ajalt</b><br><i>Tõsine ja/või eluohtlik (raskusaste 3...4) või meditsiiniliselt oluline</i>                                                                                                     | <b>Harv/väga harv</b><br><i>(turuletuleku-järgne kogemus)</i>                                       |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>             | -                                            | Herpesviirus-infektsioon, nasofarüngiit, alumiste hingamisteede infektsioon | Sepsis, kuseteede infektsioon, tselluliit, tonsilliit, farüngiit, suuõõne kandidoos, gripp, gastroenteriit, seeninfektsioon, infektsioon, hamba abstsess                                               |                                                                                                     |
| <i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja</i> | -                                            | -                                                                           | Lipoom                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                     |
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>                 | -                                            | Neutropeenia, aneemia                                                       | Febriilne neutropeenia, pantsütopeenia, granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) suurenemine/ protrombiini aja pikenemine |                                                                                                     |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i>                        | -                                            | -                                                                           | Ülitundlikkus                                                                                                                                                                                          | Angioödeem (harv)                                                                                   |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>               | Isutus                                       | Dehüdratsioon, kaalulangus                                                  | Suhkurtõbi, hüpokaleemia, isuhäired, alatoitus, hüpertriglütserideemia                                                                                                                                 |                                                                                                     |
| <i>Psühhiaatrilised häired</i>                      | -                                            | Unetus, depressioon                                                         | Segasusseisund, paanikahood, depressiivne meeleolu, libiido langus                                                                                                                                     |                                                                                                     |
| <i>Närvisüsteemi häired</i>                         | -                                            | Peavalu, letargia, pearinglus, paresteesia düsgeusia                        | Afaasia, mäluhäired, ataksia, minestus, tasakaaluhäired, tundehäired, perifeerne neuropaatia                                                                                                           | Toksiline leuko-entsefalopaatia (väga harv)                                                         |
| <i>Silma kahjustused</i>                            | -                                            | Suurenenud pisaravool, konjunktiviit, silmaärritus                          | Nägemisteravuse langus, kahelinägemine                                                                                                                                                                 | Pisarakanali stenoos (harv), sarvkesta kahjustused (harv), keratiit (harv), punktaatkeratiit (harv) |
| <i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>               | -                                            | -                                                                           | Vertiigo, kõrvavalu                                                                                                                                                                                    |                                                                                                     |

| Organsüsteem                                            | Väga sage<br><i>Kõik raskusastmed</i>                    | Sage<br><i>Kõik raskusastmed</i>                                                                                                                                | Aeg-ajalt<br><i>Tõsine ja/või eluohtlik (raskusaste 3...4) või meditsiiniliselt oluline</i>                                                                     | Harv/väga harv<br>(turuletuleku-järgne kogemus)                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Südame häired</i>                                    | -                                                        | -                                                                                                                                                               | Ebastabiilne stenokardia, stenokardia, müokardi isheemia/ müokardiinfarkt, kodade virvendus, arütmia, tahhükardia, siinustahhükardia, südamepekslemine          | Vatsakeste fibrillatsioon (harv), QT-intervalli pikenemine (harv), <i>torsade de pointes</i> (harv), bradükardia (harv), vasospasm (harv)               |
| <i>Vaskulaarsed häired</i>                              | -                                                        | Tromboflebiit                                                                                                                                                   | Süvaveenide tromboos, hüpertensioon, petehhiad, hüpotensioon, kuumahood, perifeerne külmatunne                                                                  |                                                                                                                                                         |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> | -                                                        | Hingeldus, ninaverejooks, köha, rinorröa                                                                                                                        | Kopsuemboolia, pneumotooraks, hemoptüüs, astma, pingutusdüsnoe                                                                                                  |                                                                                                                                                         |
| <i>Seedetrakti häired</i>                               | Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, stomatiit, kõhuvalu | Seedetrakti verejooks, kõhukinnisus, ülakõhuvalu, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus                                                                             | Soolesulgus, astsiit, enteriit, gastriit, düsfaagia, alakõhuvalu, ösofagiit, ebamugavustunne kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, koliit, veri väljaheites  |                                                                                                                                                         |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i>                        | -                                                        | Hüperbilirubineemia, kõrvalekalded maksa-funktsiooni testides                                                                                                   | Ikterus                                                                                                                                                         | Maksa-puudulikkus (harv), kolestaatiline hepatiit (harv)                                                                                                |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>                  | Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom**             | Lööve, alopeetsia, erüteem, nahakuivus, sügelus, naha hüperpigmentatsioon, makulaarne lööve, nahaketendus, dermatiit, pigmentatsiooni häired, küüne-kahjustused | Villid, naha haavandid, lööve, urtikaaria, valgustundlikkus-reaktsioon, palmaarne erüteem, näo turse, purpur, eelneva kiiritusravi piirkonnas tekkiv reaktsioon | Naha erütematoosluupus (harv), rasked naha-reaktsioonid, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs (väga harv) (vt lõik 4.4) |

| Organsüsteem                                         | Väga sage<br><i>Kõik raskusastmed</i> | Sage<br><i>Kõik raskusastmed</i>                           | Aeg-ajalt<br><i>Tõsine ja/või eluohtlik (raskusaste 3...4) või meditsiiniliselt oluline</i> | Harv/väga harv<br>(turuletulekujärgne kogemus) |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>      | -                                     | Valu jäsemetes, seljavalu, artralgia                       | Liigeste turse, luuvalu, näovalu, skeletilihaste jäikus, lihasnõrkus                        |                                                |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i>                   | -                                     | -                                                          | Hüdronefroos, kusepidamatus, hematuria, noktuuria, vere kreatiniinisalduse suurenemine      |                                                |
| <i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i> | -                                     | -                                                          | Vaginaalne verejooks                                                                        |                                                |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | Väsimus, astenia                      | Palavik, perifeersed tursed, halb enesetunne, rindkerevalu | Tursed, külmavärinad, gripitaolised sümptomid, <i>rigor</i> , kehatemperatuuri tõus         |                                                |

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

#### Kapetsitabiin osana kombinatsioonravist

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

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

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

| Organsüsteem                                            | Väga sage<br><i>Kõik raskusastmed</i>                                                                                              | Sage<br><i>Kõik raskusastmed</i>                                                                                                                        | Harv/väga harv<br>(turuletulekujärgne kogemus) |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>                 | -                                                                                                                                  | <i>Herpes zoster</i> , kuseteede infektsioon, suuõõne kandidoos, ülemiste hingamisteede infektsioon, riniit, gripp, <sup>+</sup> infektsioon, suuherpes |                                                |
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>                     | <sup>+</sup> Neutropeenia, <sup>+</sup> leukopeenia, <sup>+</sup> aneemia, <sup>+</sup> neutropeeniline palavik, trombotsütopeenia | Luuüdi depressioon, <sup>+</sup> febrilne neutropeenia                                                                                                  |                                                |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i>                            |                                                                                                                                    | Ülitundlikkus                                                                                                                                           |                                                |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>                   | Söögiisu vähenemine                                                                                                                | Hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpomagneseemia, hüpokaltseemia, hüpoglükeemia                                                                             |                                                |
| <i>Psühhiaatrilised häired</i>                          | -                                                                                                                                  | Unehäired, ärevus                                                                                                                                       |                                                |
| <i>Närvisüsteemi häired</i>                             | Paresteesia, düsesteesia, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsgeusia, peavalu                             | Neurotoksilisus, treemor, neuralgia, ülitundlikkusreaktsioon, hüpesteesia                                                                               |                                                |
| <i>Silma kahjustused</i>                                | Suurenenud pisaravool                                                                                                              | Nägemishäired, silmade kuivus, silmavalu, nägemishäired, ähmane nägemine                                                                                |                                                |
| <i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>                   | -                                                                                                                                  | Kohin kõrvus, hüpoakuusia                                                                                                                               |                                                |
| <i>Südame häired</i>                                    | -                                                                                                                                  | Kodade virvendus, müokardi isheemia/infarkt                                                                                                             |                                                |
| <i>Vaskulaarsed häired</i>                              | Alajäsemete turse, hüpertensioon, <sup>+</sup> emboolia ja tromboos                                                                | Õhetus, hüpotensioon, hüpertensiivne kriis, kuumahood, veenipõletik                                                                                     |                                                |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> | Kurguvalu, neelu düsesteesia                                                                                                       | Luksumine, neelu-kõri valu, häälekähedus                                                                                                                |                                                |

| Organsüsteem                                         | Väga sage<br><i>Kõik raskusastmed</i>                          | Sage<br><i>Kõik raskusastmed</i>                                                                                                                                                                                                          | Harv/väga harv<br>(turuletulekujärgne kogemus)                 |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Seedetrakti häired</i>                            | Kõhukinnisus, düspepsia                                        | Seedetrakti ülemise osa verejooks, suuhaavandid, gastriit, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, suu valu, düsfaagia, pärasoole verejooks, alakõhuvalu, suu düsesteesia, suu paresteesia, suu hüpesteesia, ebamugavustunne kõhus |                                                                |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i>                     | -                                                              | Maksafunktsiooni häired                                                                                                                                                                                                                   |                                                                |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>               | Alopeetsia, küünekahjustus                                     | Liighigistamine, erütematoosne lööve, urtikaaria, öine higistamine                                                                                                                                                                        |                                                                |
| <i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>      | Müalgia, artralgia, jäsemevalu                                 | Lõualuu valu, lihasspasmid, trism, lihasnõrkus                                                                                                                                                                                            |                                                                |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i>                   | -                                                              | Hematuuria, proteiinuuria, renaalse kreatiniini kliirensi vähenemine, düsuuria                                                                                                                                                            | Dehüdratsiooni tagajärjel tekkinud äge neerupuudulikkus (harv) |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | Püreksia, nõrkus, <sup>+</sup> letargia, temperatuuritalumatus | Limaskestapõletik, jäsemevalu, valu, külmavärinad, rindkerevalu, gripitaoline haigus, <sup>+</sup> palavik, infusiooniga seotud reaktsioon, süstekoha reaktsioon, infusioonikoha valu, süstekoha valu                                     |                                                                |
| <i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i> | -                                                              | Kontusioon                                                                                                                                                                                                                                |                                                                |

<sup>+</sup>Iga kõrvaltoime puhul põhines esinemissagedus erineva raskusega kõrvaltoimetel. Kui kõrvaltoime juures on märges „+“, põhines esinemissagedus 3.-4. raskusastme kõrvaltoimetel. Kõrvaltoimed on lisatud vastavalt suurimale esinemissagedusele, mida täheldati ükskõik millises suuremas kombineeritud uuringus.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### Käe-jala sündroom (vt lõik 4.4):

Kui kapetsitabiini manustati annuses 1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas päevadel 1...14 iga 3 nädala järel, oli erineva raskusega käe-jala sündroomi esinemissagedus 53...60% kapetsitabiini monoterapias uuringutes (käärsoolevähi adjuvantravi, metastaatilise kolorektaalse vähi ja rinnavähi ravi uuringud) ja 63% metastaatilise rinnavähi ravi kapetsitabiini/dotsetakseeli rühmas. Kui kapetsitabiini manustati annuses 1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas päevadel 1...14 iga 3 nädala järel, oli erineva raskusega käe-jala sündroomi esinemissagedus kapetsitabiini kombinatsioonravi puhul 22...30%.

14 kliinilise uuringu metaanalüüs andmetega enam kui 4700-lt patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoterapiat või kapetsitabiini kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel

näidustustel (käärsoole, kolorektaalne, mao- ja rinnavähk), näitas käe-jala sündroomi (kõik raskusastmed) esinemist 2066 (43%) patsiendil pärast keskmiselt 239 [95% CI 201, 288] päeva kapetsitabiini ravi alustamisest. Kõikides kombineeritud uuringutes olid järgmised ühisnäitajad statistiliselt oluliselt seotud käe-jala sündroomi suurenenud tekkeriskiga: kapetsitabiini algannuse (grammides) suurendamine, kapetsitabiini kumulatiivse annuse (0,1\*kg) vähendamine, suhtelise annusetugevuse suurendamine esimesel kuuel nädalal, uuringuravi kestuse (nädalates) pikendamine, vanuse suurenemine (10 aasta kaupa), naissugu ja hea ECOG sooritusvõime ravieelselt (0 *versus*  $\geq 1$ ).

#### Kõhulahtisus (vt lõik 4.4)

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

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

#### Kardiotoksilisus (vt lõik 4.4)

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

#### Entsefalopaatia

Lisaks tabelites 4 ja 5 kirjeldatud ja seitsmest kliinilisest uuringust saadud kliiniliste ohutusandmete ülkirjeldatud kombineeritud analüüsil põhinevatele kõrvaltoimetele on kapetsitabiini monoterapia kasutamisega seoses kirjeldatud ka entsefalopaatia esinemissagedusega alla 0,1%.

#### Kokkupuude purustatud või tükeldatud kapetsitabiini tablettidega:

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

#### Patsientide erigrupid

##### Eakad patsiendid (vt lõik 4.2)

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

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

##### Sugu

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

*Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2)*

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

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

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

#### Käärsoole ja kolorektaalne vähk

##### *Kapetsitabiini monoterapia adjuvantravina käärsoolevähi korral*

III staadiumi (Dukes'i C) käärsoolevähi patsientidel läbi viidud mitmekeskuselise, randomiseeritud, kontrollitud III faasi kliinilise uuringu andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist adjuvantravina käärsoolevähi patsientidel (XACT uuring; M66001). Selles uuringus randomiseeriti ravile kapetsitabiiniga 1987 patsienti (24 nädala jooksul 3-nädalaste tsükklitena 1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravivaba periood) või 5-FU ja leukovoriinile (Mayo kliinilise skeemi järgi: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovoriini intravenoosselt, millele järgneb 5-FU manustamine 425 mg/m<sup>2</sup> intravenoossete boolustena 1.-5. päeval, iga 28 päeva järel 24 nädala jooksul). Kapetsitabiin oli i.v. 5-FU/LV-ga haigusvaba elulemuse perioodil protokollijärgses populatsioonis (riski suhe 0,92; 95% CI 0,80...1,06) vähemalt ekvivalentne. Kogu randomiseeritud

populatsioonis näitasid kapetsitabiini vs. 5-FU/LV erinevuse testid haigusvaba ja üldise elulemuse riski suhet vastavalt 0,88 (95% CI 0,77...1,01;  $p = 0,068$ ) ja 0,86 (95% CI 0,74...1,01;  $p = 0,060$ ). Keskmine järeljälgimise aeg analüüsi läbiviimise ajal oli 6,9 aastat. Eelplaneeritud mitmemõõtmelises Coxi analüüsis demonstreeriti kapetsitabiini paremust võrreldes boolusena manustatud 5-FU/LV-ga. Järgnevad mudelisse kaasa arvatud tegurid olid statistilise analüüsi plaanis eelnevalt kindlaks määratud: vanus, aeg operatsioonist randomiseerimiseni, sugu, CEA sisalduse algväärtus, lümfisõlmed ravieelselt ja riik. Kogu randomiseeritud populatsioonis oli kapetsitabiin parem kui 5FU/LV nii haigusvaba elulemuse (riskisuhe 0,849; 95% CI 0,739...0,976;  $p = 0,0212$ ) kui üldise elulemuse suhtes (riskisuhe 0,828; 95% CI 0,705...0,971;  $p = 0,0203$ ).

#### Kombinatsioonravi käärsoolevähi adjuvantravina

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

#### Kapetsitabiini monoterapia metastaatilise kolorektaalse vähi korral

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

#### Kombinatsioonravi metastaatilise kolorektaalse vähi esimese valiku ravina

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

Tabel 6 Raviskeemid uuringus NO16966 (metastaatiline kolorektaalne vähk)

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

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

Tabel 7 Uuringu NO16966 samaväärsuse analüüsi tähtsamad efektiivsuse tulemused

| ESMANE ANALÜÜS                                                 |                                        |                                                                         |                         |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| XELOX/XELOX+P/<br>XELOX+BV<br>(EPP*: N = 967; ITT**: N = 1017) |                                        | FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/<br>FOLFOX-4+BV<br>(EPP*: N = 937; ITT**: N = 1017) |                         |
| Populatsioon                                                   | Keskmine aeg sündmuse tekkeni (päevad) |                                                                         | Riskimäär<br>(97,5% CI) |
| Näitaja: Progressioonivaba elulemus                            |                                        |                                                                         |                         |
| EPP                                                            | 241                                    | 259                                                                     | 1,05 (0,94; 1,18)       |
| ITT                                                            | 244                                    | 259                                                                     | 1,04 (0,93; 1,16)       |
| Näitaja: Üldine elulemus                                       |                                        |                                                                         |                         |
| EPP                                                            | 577                                    | 549                                                                     | 0,97 (0,84; 1,14)       |
| ITT                                                            | 581                                    | 553                                                                     | 0,96 (0,83; 1,12)       |
| TAIENDAV JÄRELKONTROLI AASTA                                   |                                        |                                                                         |                         |
| Populatsioon                                                   | Keskmine aeg sündmuse tekkeni (päevad) |                                                                         | Riskimäär<br>(97,5% CI) |
| Näitaja: Progressioonivaba elulemus                            |                                        |                                                                         |                         |
| EPP                                                            | 242                                    | 259                                                                     | 1,02 (0,92; 1,14)       |
| ITT                                                            | 244                                    | 259                                                                     | 1,01 (0,91; 1,12)       |
| Näitaja: Üldine elulemus                                       |                                        |                                                                         |                         |
| EPP                                                            | 600                                    | 594                                                                     | 1,00 (0,88; 1,13)       |
| ITT                                                            | 602                                    | 596                                                                     | 0,99 (0,88; 1,12)       |

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

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

XELIRI't on võrreldud 5-FU + irinotekaaniga (FOLFIRI) kolmes randomiseeritud uuringus metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidel. XELIRI raviskeem sisaldas kapetsitabiini annuses 1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas kolmenädalase tsükli 1.-14. päeval kombinatsioonis 1. päeval manustatud 250 mg/m<sup>2</sup> irinotekaaniga. Suurimas uuringus (BICC-C) randomiseeriti patsiendid saama avatud FOLFIRI (n = 144), boolus 5-FU (mIFL) (n = 145) või XELIRI ravi (n = 141) ning lisaks topeltprimeravi tselekoksiibi või platseeboga. Keskmine progressioonivaba elulemus (PFS) oli 7,6 kuud FOLFIRI, 5,9 kuud mIFL (p = 0,004 võrdluse puhul FOLFIRI'ga) ja 5,8 kuud XELIRI puhul (p = 0,015). Keskmine üldine elulemus (OS) oli 23,1 kuud FOLFIRI, 17,6 kuud mIFL (p = 0,09) ja 18,9 kuud XELIRI (p = 0,27) puhul. XELIRI-ravi saanud patsientidel ilmnes ülemäärane seedetrakti toksilisus FOLFIRI'ga võrreldes (kõhulahtisuse esinemissagedus 48% ja 14% vastavalt XELIRI ja FOLFIRI puhul).

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

Skof *et al* poolt avaldatud uuringus randomiseeriti patsiendid saama kas FOLFIRI't või XELIRI't. Üldine ravivastuse määr oli 49% XELIRI ja 48% FOLFIRI grupis (p = 0,76). Ravi lõpus puudusid

haiguse ilmingud 37%-l XELIRI ja 26%-l FOLFIRI rühma patsientidest ( $p = 0,56$ ). Kõrvaltoimed olid sarnased mõlema ravi puhul, välja arvatud neutropeenia, mida esines sagedamini FOLFIRI't saanud patsientidel.

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

FOLFIRI't + bevatsizumabi ja XELIRI't + bevatsizumabi võrdlevast randomiseeritud kliinilisest uuringust (Souglakos *et al*, 2012) saadud andmed ei näidanud progressioonivaba elumuse ja üldise elumuse olulisi erinevusi ravigruppide vahel. Patsiendid randomiseeriti saama FOLFIRI't + bevatsizumabi (grupp A,  $n = 167$ ) või XELIRI't + bevatsizumabi (grupp B,  $n = 166$ ). Grupis B sisaldas XELIRI raviskeem kapetsitabiini 1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul + irinotekaani 250 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval. Keskmise progressioonivaba elumuse oli 10,0 ja 8,9 kuud ( $p = 0,64$ ), üldine elumuse 25,7 ja 27,5 kuud ( $p = 0,55$ ) ning ravivastuse määr 45,5 ja 39,8% ( $p = 0,32$ ) vastavalt FOLFIRI-Bev ja XELIRI-Bev puhul. XELIRI + bevatsizumabiga ravitud patsientidel kirjeldati kõhulahtisuse, febrilise neutropeenia ja käe-jala nahareaktsioonide oluliselt suuremat esinemissagedust kui FOLFIRI + bevatsizumabiga ravitud patsientidel koos oluliselt pikenenud raviviivituste ning sagedasemate annuse vähendamiste ja ravi katkestamistega.

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

Tabel 8 Põhilised efektiivsuse tulemused uuringust AIO KRK

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

#### Kombinatsioonravi metastaatilise kolorektaalse vähi teise valiku raviks

Andmed mitmekeskuselisest, randomiseeritud, kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust (NO16967) toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga metastaatilise kolorektaalse vähi teise valiku raviks. Selles uuringus randomiseeriti 627 metastaatilise kolorektaalse kartsinoomiga patsienti, kes olid saanud eelnevat ravi irinotekaaniga kombinatsioonis fluoropürimidiini skeemiga esimese valiku ravina, saama ravi XELOX'i või FOLFOX-4-ga. XELOX'i ja FOLFOX-4

annustamisskeem (ilma platseebot või bevatsizumabi lisamata) vt tabel 6. XELOX oli samaväärne FOLFOX-4-ga progressioonivaba elulemuse osas protokollijärgses (*per-protocol*) ja ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis (vt tabel 9). Tulemused näitavad, et üldise elulemuse osas on XELOX samaväärne FOLFOX-4-ga (vt tabel 9). Esmase analüüsi ajal oli ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis järelkontrolli kestnud keskmiselt 2,1 aastat; tabelisse 9 on lisatud ka pärast 6 täiendavat järelkontrolli kuud tehtud analüüside andmed.

Tabel 9 Uuringu NO16967 samaväärsuse analüüsi tähtsamad efektiivsuse tulemused

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

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

#### Kaugelearenenud maovähk

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

Andmed randomiseeritud, mitmekeskuselisest III faasi uuringust, mis võrdles kapetsitabiini 5-FU-ga ja oksaliplatiini tsisplatiiniga kaugelearenenud maovähiga patsientidel, toetab kapetsitabiini kasutamist kaugelearenenud maovähi esimese valiku ravina (REAL-2). Selles uuringus randomiseeriti 1002 patsienti 2x2 faktoriaalse meetodi abil ühte järgmisest 4 grupist:

- ECF: epirubitsiin (50 mg/m<sup>2</sup> boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), tsisplatiin (60 mg/m<sup>2</sup> kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga 3 nädala järel) ja 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas püsiinfusiooni teel tsentraalse veenitee kaudu).
- ECX: epirubitsiin (50 mg/m<sup>2</sup> boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), tsisplatiin (60 mg/m<sup>2</sup> kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiin (625 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas pideva ravina).

- EOF: epirubitsiin (50 mg/m<sup>2</sup> boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), oksaliplatiin (130 mg/m<sup>2</sup> kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga kolme nädala järel) ja 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas püsiinfusiooni teel tsentraalse veenitee kaudu).
- EOX: epirubitsiin (50 mg/m<sup>2</sup> boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), oksaliplatiin (130 mg/m<sup>2</sup> kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga kolme nädala järel) ja kapetsitabiin (625 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas pideva ravina).

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

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

#### Käärsoole, kolorektaalne ja kaugelearenenud maovähk: metaanalüüs

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

#### Rinnavähk

##### Kapetsitabiini/dotsetakseeli kombinatsioonravi lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi korral

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

##### Kapetsitabiini monoterapia pärast ebaõnnestunud ravi taksaanide, antratsükliini sisaldava kemoterapiaga ja neile, kellele antratsükliiniravi ei ole näidustatud

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

## Kõik näidustused

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

## Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Xeloda'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta käärsoole ja pärasoole adenokartsinoomi, mao adenokartsinoomi ja rinnanäärme kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Kapetsitabiini farmakokineetikat on uuritud annusevahemikus 502...3514 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas. 1. ja 14. päeval mõõdetud kapetsitabiini, 5'-deoksü-5-fluorotsütidini (5'-DFCR) ja 5'-deoksü-5-fluorouridiini (5'-DFUR) parameetrid olid sarnased. 5-FU AUC oli 14. päeval 30...35% kõrgem. Kapetsitabiini annuse vähendamine langetas süsteemse 5-FU moodustumist enam kui annusele vastavalt, mis viitab aktiivse metaboliidi mittelineaarsele farmakokineetikale.

## Imendumine

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

## Jaotumine

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

## Biotransformatsioon

Kapetsitabiin metaboliseerub esmaselt maksa karboksüülesterase vahendusel 5'-DFCR-ks ning edasi tsütidiindeaminaasi vahendusel (mida leidub peamiselt maksas ja tuumori kudedes) 5'-DFUR-ks. Viimase katalüüsi 5-FU-ks teostab tümidiini fosforülaas (ThyPase). Tümidiini fosforülaasi sisaldavad tuumorikoed, kuid samuti normaalsed koed; viimased siiski vähemal hulgal. Kapetsitabiini astmeline biotransformatsioon 5-FU-ks viib toimeaine kuhjumiseni tuumorirakkudes; kolorektaalse tuumori korral eriti viimase stroomarakkudes. Kapetsitabiini suukaudse manustamise järgselt kolorektaalset vähki põdevatele patsientidele oli 5-FU kontsentratsioonide suhe vähikoes ja kõrvalasetsevates kudedes 3,2 (tulemused varieerusid 0,9-st 8,0-ni). 5-FU kontsentratsioonide suhe vähikoes ja plasmas oli 21,4 (varieerudes 3,9-st 59,9-ni; n = 8), tervete kudedes ja plasma suhe oli 8,9 (varieerudes 3,0-st 25,8-ni; n = 8). Tümidiini fosforülaasi aktiivsus oli mõõtmiste andmetel 4 korda suurem primaarse kolorektaalse vähi koes võrreldes kõrvalasetsevate kudedega. Immunohistokeemiliste uuringute andmetel esineb tümidiini fosforülaasi rohkem tuumori stroomarakkudes.

5-FU metaboliseerub ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vahendusel edasi palju vähem toksilisemaks dihidro-5-fluorouratsiiliks (FUH<sub>2</sub>). Dihidropürimidinaas lõhustab pürimidiinringi 5-fluoroureidopropioonhappeks (FUPA). Lõpuks muudab β-ureidopropionaas FUPA α-fluoro-β-alaniiniks (FBAL), mis väljutatakse uriiniga. Dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD)

aktiivsus limiteerib protsessi aktiivsust. DPD puudulikkus võib põhjustada kapetsitabiini toksilisuse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Eritumine

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

#### Kombineeritud ravi

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

#### Farmakokineetika patsientide erirühmades

Patsientide erirühmade farmakokineetika uuring viidi läbi 505 kolorektaalset vähki põdeval patsiendil, kellele manustati kapetsitabiini 1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda päevas. Sugu, maksametastaaside olemasolu või puudumine ravi alustamisel, *Karnofsky Performance* staatus või üldbilirubiini, albumiini, ASAT-i ja ALAT-i seerumikontsentratsioon ei mõjutanud oluliselt 5-FU, 5'-DFUR-i ja FBAL-i farmakokineetikat.

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

Neerupuudulikkusega patsiendid. Farmakokineetika uuring vähihaigetel näitas, et kerge- kuni raskekujuline neerupuudulikkus (kreatiniinikliirensi vähenemine) ei mõjuta kapetsitabiini ega 5-FU farmakokineetikat. Kreatiniinikliirens mõjutab aga 5'-DFUR-i ja FBAL-i farmakokineetikat: kreatiniinikliirensi vähenemisel 50% võrra suurenes AUC vastavalt 35% ja 114% võrra. Metaboliit FBAL ei oma antiproliferatiivset aktiivsust.

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

Etnilised faktorid. Kapetsitabiini suukaudse manustamise järgselt 14 päeva jooksul kaks korda päevas 825 mg/m<sup>2</sup> oli jaapanlastest patsientidel (n = 18) kapetsitabiini  $C_{max}$  ligikaudu 36% madalam ja AUC 24% madalam kui kaukaaslastest patsientidel (n = 22). Jaapanlastest patsientidel oli ka FBAL-i  $C_{max}$  ligikaudu 25% madalam ja FBAL-i AUC 34% madalam kui kaukaaslastest patsientidel. Nende erinevuste kliiniline olulisus ei ole teada. Teiste metaboliitide (5'-DFCR, 5'-DFUR ja 5-FU) puhul ei esinenud märkimisväärtset erinevust.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Loomkatsed viidi läbi ahvide ja hiirtega, kellele manustati korduvalt suukaudset kapetsitabiini. Tekkinud mürgistusnähud hõlmasid seedetrakti ning lümf- ja vereloomesüsteemi, mis on tüüpiline fluoropürimidiinidele. Nimetatud toksilised toimed olid pöörduvad. Kapetsitabiini manustamisega seoses täheldati ka degeneratiivseid/regressiivseid nahamuutusi. Maksa- või kesknärvisüsteemi toksilisust ei täheldatud. Kardiovaskulaarset toksilisust (näiteks PR- või QT-intervalli pikenemist) kirjeldati ahvide puhul, kui ravimit manustati intravenoosselt annuses 100 mg/kg, samas suukaudsete korduvate annuste manustamisel 1379 mg/m<sup>2</sup> päevas sarnast toimet ei leitud.

Kaheaastases kartsinogeensusuuringus hiirtega ei täheldatud kapetsitabiinil kartsinogeenset toimet.

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

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

veevaba laktoos,  
naatriumkroskarmelloos,  
hüpromelloos (3 mPa.s),  
mikrokristalliline tselluloos,  
magneesiumstearaat.

#### Tableti kate

hüpromelloos,  
titaandioksiid,  
kollane raudoksiid,  
punane raudoksiid,  
talk.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

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

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC blisterpakend.

#### Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurus: 60 õhukese polümeerikattega tabletti (6 blisterpakendit, igas 10 tabletti).

#### Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendi suurus: 120 õhukese polümeerikattega tabletti (12 blisterpakendit, igas 10 tabletti).

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Järgida tuleb tsütotoksiliste ravimite ohutu käsitlemise nõudeid.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/163/001  
EU/1/00/163/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 2. veebruar 2001  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2. veebruar 2006

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Excella GmbH & Co. KG  
Nuernberger Str. 12  
90537 Feucht  
Saksamaa

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 23-24  
17489 Greifswald  
Saksamaa

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMISED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
kapetsitabiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kapetsitabiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka veevaba laktoosi.  
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

60 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/163/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xeloda 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
kapetsitabiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. KÕLBЛИKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
kapetsitabiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg kapetsitabiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka veevaba laktoosi.  
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

120 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugeda pakendi infolehte  
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/00/163/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

xeloda 500 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
kapetsitabiin

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid kapetsitabiin**

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

### **1. Mis ravim on Xeloda ja milleks seda kasutatakse**

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

Xeloda't kasutatakse rinna-, käärsoole-, mao- või pärasoolevähi raviks.

Lisaks sellele kasutatakse Xeloda't veel käärsoolevähi taastekke ärahoidmiseks pärast kasvaja täielikku kirurgilist eemaldamist.

Xeloda't võib kasutada üksinda või kombinatsioonis teiste ravimitega.

### **2. Mida on vaja teada enne Xeloda võtmist**

#### **Xeloda't ei tohi võtta**

- kui olete kapetsitabiini või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Te peate informeerima arsti, kui te teate, et teil esineb allergiat või ülitundlikkust selle ravimi suhtes,
- kui teil on kunagi varem esinenud raskekujulisi reaktsioone fluoropürimidiinravi suhtes (see on vähivastaste ravimite rühm, kuhu kuulub näiteks fluorouratsiil),
- kui te olete rase või toidate last rinnaga,
- kui teie veres on väga madal vere valgeliblede või vereliistakute arv (leukopeenia, neutropeenid või trombotsütopeenid),
- kui teil on rasked maksa- või neerutalitluse häired,
- kui te teate, et teil puudub täielikult ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsus (täielik DPD puudulikkus),
- kui te saate praegu või olete viimase 4 nädala jooksul saanud ravi brivudiiniga osana *herpes zoster*'i (tuulerõuged või vöötohatis) ravist.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xeloda võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui te teate, et teil esineb ensüümi dihhüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) osaline puudulikkus
- kui mõnel teie pereliikmel esineb ensüümi dihhüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) osaline või täielik puudulikkus
- kui teil on mõni maksa- või neeruhaigus
- kui teil on või on kunagi olnud probleeme südamega (näiteks ebakorrapärane südametegevus või valu rinnus ja seljas, mis tekib kehalise koormuse ajal ja südame verevarustuse häirete tõttu)
- kui teil on mõni ajuhaigus (näiteks vähk, mille siirded on levinud ajju või närvikahjustus (neuropaatia))
- kui teil on kaltsiumi ainevahetuse häired (ilmnevad vereanalüüsides)
- kui teil on suhkurtõbi
- kui teil ei püsi sees toit või vesi raskekujulise iivelduse ja oksendamise tõttu
- kui teil on kõhulahtisus
- kui teie organism on kaotanud või kaotab palju vedelikku
- kui teie veres on ionide tasakaalu häired (elektrolüütide tasakaalu häired, mida näitavad vereanalüüsid)
- kui teil on esinenud silmaprobleeme, kuna te võite vajada silmade erilist jälgimist
- kui teil on tekkinud raske nahareaktsioon

### DPD puudulikkus

DPD puudulikkus on geneetiline seisund, millega tavaliselt ei kaasne terviseprobleeme, kui te ei saa teatud ravimeid. Kui teil on DPD puudulikkus ja te võtate Xeloda't, on teil suurenenud risk raskete kõrvaltoimete tekkeks (loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi alustamist on soovitatav teid testida DPD puudulikkuse suhtes. Kui teil puudub ensüümi aktiivsus, ei tohi te Xeloda't võtta. Kui teil on vähenenud ensüümi aktiivsus (osaline puudulikkus), võib arst määrata teile väiksema annuse. Kui DPD puudulikkuse määramiseks tehtud test annab negatiivse vastuse, võivad teil ikkagi tekkida rasked ja eluohtlikud kõrvaltoimed.

## Lapsed ja noorukid

Xeloda ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Ärge andke Xeloda't lastele ja noorukitele.

## Teised ravimid ja Xeloda

Enne ravi alustamist teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on väga oluline, kuna enam kui ühe ravimi võtmine samaaegselt võib tugevdada või nõrgendada nende ravimite toimeid.

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

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

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

- podagra ravimid (allopurinool),
- verehüübimist vähendavad ravimid (kumariin, varfariin),
- krambi- ja lihasvärinate vastased ravimid (fenütoiin),
- alfa-interferoon,
- kiiritusravi või teatud vähiravimid (foliinhape, oksaliplatiin, bevatsizumab, tsisplatiin, irinotekaan),
- ravimid, mida kasutatakse foolhappe vaeguse ravimiseks.

## Xeloda koos toidu ja joogiga

Xeloda't tuleb võtta kuni 30 minutit pärast sööki.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Xeloda't ei tohi kasutada, kui te olete rase või arvate end olevat rase.

Ravi ajal Xeloda'ga ja 2 nädala jooksul pärast viimast annust ei tohi last rinnaga toita.

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

Kui olete meessoost patsient ja teil on rasestumisvõimeline naissoost partner, peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal Xeloda'ga ja 3 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Xeloda võib põhjustada pearinglust, iiveldust ja väsimust. Seega on võimalik, et Xeloda mõjutab autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Xeloda sisaldab veevaba laktoosi**

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

### **Xeloda sisaldab naatriumi**

Xeloda sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Xeloda't võtta**

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

Xeloda't tohib määrata ainult arst, kellel on vähivastaste ravimite kasutamise kogemus.

Arst määrab teile ravimi annuse ja raviskeemi täpselt *teie* vajadusi arvestades. Xeloda annuse määramine põhineb teie keha pindala suurusel. Seda arvutatakse teie pikkuse ja kehakaalu järgi. Tavaline annus täiskasvanutele on 1250 mg/m<sup>2</sup> keha pindala kohta võetuna 2 korda päevas (hommikul ja õhtul). Toome siinkohal kaks näidet: inimese keha pindala, kes kaalub 64 kg ja on 1,64 m pikk, on 1,7 m<sup>2</sup> ja ta peab võtma neli 500 mg tabletti ning ühe 150 mg tableti kaks korda päevas. Inimese kehapiindala, kes kaalub 80 kg ja on 1,80 m pikk, on 2,00 m<sup>2</sup> ja ta peab võtma viis 500 mg tabletti kaks korda päevas.

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

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

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

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

Kombinatsioonis teiste ravimitega võib tavaline annus täiskasvanutele olla alla 1250 mg/m<sup>2</sup> keha pindala kohta ja teil võib olla vaja tablette võtta erineva aja jooksul (nt iga päev ilma ravipausita).

### **Kui te kasutate Xeloda't rohkem, kui ette nähtud**

Kui te kasutate Xeloda't rohkem, kui ette nähtud, võtke arstiga ühendust niipea kui võimalik enne järgmise annuse võtmist.

Kui te võtate palju rohkem kapetsitabiini kui ette nähtud, võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed: iiveldus või oksendamine, kõhulahtisus, soole- või suupõletik või -haavandid, valu või soole- või maoverejooks või luuüdi pärssimine (teatud tüüpi vererakkude arvu langus). Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

### Kui te unustate Xeloda't võtta

Ärge võtke unustatud annust üldse. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Jätkake tavalist annustamist ja informeerige juhtunust arsti.

### Kui te lõpetate Xeloda võtmise

Kapetsitabiini ravi lõpetamisega ei kaasne mingeid kõrvaltoimeid. Kui te kasutate kumariinirühma antikoagulante (mis sisaldavad näiteks fenprokumooni), võib arst pidada vajalikuks antikoagulandi annuste muutmist kapetsitabiini manustamise lõpetamisel.

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

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Kui esimese ravitsükli ajal tekib raske stomatiit (villid suus ja/või kurgus), limaskestapõletik, kõhulahtisus, neutropeenia (suurenenud infektsioonioht) või neurotoksilisus, võib see olla seotud DPD puudulikkusega (vt lõik 2: „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

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

Lisaks ülaltoodule on Xeloda üksinda kasutamisel väga sagedased kõrvaltoimed, mida võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st, järgmised:

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

Kõrvaltoimed võivad muutuda tõsisteks. Seega on oluline, et kõrvaltoime tekkimisel **informeerite te alati koheselt arsti**. Arst võib määrata väiksema annuse ja/või katkestada ajutiselt ravi Xeloda'ga. See vähendab võimalust, et kõrvaltoimeid tekib veel või et nad muutuvad tõsisteks.

Muud kõrvaltoimed on:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest) on järgmised:

- vere valge- või punaliblede arvu langus (ilmneb vereanalüüsides)
- vedelikupuudus, kehakaalu langus
- unetus, depressioon
- peavalu, unisus, pearinglus, nahatundlikkuse häired (tuimus või surisemistunne), maitsemuutused
- silmaärritus, suurenenud pisaraeritus, silmade punetus (konjunktiviit)
- veenipõletik (tromboflebiit)
- õhupuudus, ninaverejooksud, kõha, nohu
- ohatis või muud herpesnakkused
- kopsu- või hingamisteede infektsioonid (nt kopsupõletik või bronhiit)
- sooleverejooks, kõhukinnisus, ülakõhuvalu, seedehäired, kõhugaasid, suukuivus
- nahalööve, juuste väljalangemine (alopeesia), nahapunetus, naha kuivus, sügelus, naha värvuse muutus, naha irdumine, nahapõletik, küünekahjustus
- valu liigestes või jäsemetes, rindkeres või seljas
- palavik, jäsemete turse, halb enesetunne
- maksatalitluse häired (ilmnevad vereanalüüsides) ja vere bilirubiinisalduse suurenemine (bilirubiini eritumine toimub maksa kaudu)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast) on järgmised:

- verennakkus, kuseteede infektsioon, nahainfektsioon, ninaneelu infektsioonid, seennakkused (kaasa arvatud suuõõne seennakkused), gripp, gastroenteriit, hambaabstsess
- nahaalused moodustised (lipoom)
- vererakkude, sealhulgas vereliistakute arvu langus, vere vedeldumine (ilmnevad vereanalüüsides)
- allergia
- suhkurtõbi, vere kaaliumisisalduse langus, alatoitumus, vere triglütseriidide taseme tõus
- segasusseisund, paanikahood, depressiivne meeleolu, libiido langus
- raskendatud rääkimine, mäluhäired, liigutuste koordinatsioonihäired, tasakaaluhäired, minestamine, närvikahjustus (neuropaatia) ja tundehäired
- ähmane või kahelinägemine
- peapööritus, kõrvavalu
- ebakorrapärane südametegevus ja südamepekslemine (südame rütmihäired), valu rinnus ja südamerabandus (infarkt)
- verehüübed süvaveenides, kõrge või madal vererõhk, kuumahood, külmad jäsemed, punakaslillad laigud nahal
- verehüübed kopsuveresoontes (kopsuemboolia), kopsu kokkulangemine, verikõha, astma, pingutusel tekkiv õhupuudus
- soolesulgus, vedeliku kogunemine kõhuõõnes, peen- või jämesoole-, mao- või söögitorupõletik, alakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, kõrvetised (toidu tagasivool maost), vere esinemine väljaheites
- ikterus (naha ja silmavalgete kollasus)

- nahahaavandid ja -villid, nahareaktsioon päikesevalguse suhtes, peopesade punetus, näo turse või valu
- liigeste turse või jäikus, luuvalu, lihasnõrkus või -jäikus
- vedeliku kogunemine neerudes, öise urineerimise sagenemine, uriinipidamatus, vere leid uriinis, vere kreatiniinisalduse tõus (neerutalitluse languse sümptom)
- ebaharilik tupeverejooks
- tursed, külmavärinad ja vappekülm

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest) on järgmised:

- pisarakanali ahenemine või sulgus (pisarakanali stenoos)
- maksapuudulikkus
- sapiteede talitluse häireid või sulgust põhjustav põletik (kolestaatiline hepatiit)
- spetsiifilised muutused elektrokardiogrammil (QT-intervalli pikenemine)
- teatud tüüpi südame rütmihäired (sealhulgas vatsakeste virvendus, *torsade de pointes* ja bradükardia)
- silmapõletik, mis põhjustab silmavalu ja võimalikke nägemisprobleeme
- nahapõletik, mille puhul esinevad immuunsüsteemi haigusest tingitud punetavad, ketendavad laigud nahal
- peamiselt näo, huulte, keele või kõri turse, sügelus ja lööve (angioödeem)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest tuhandest) on järgmised:

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

Mõningaid nimetatud kõrvaltoimeid esineb sagedamini, kui kapetsitabiini kasutatakse koos teiste vähiravimitega. Muud sellisel juhul kirjeldatud kõrvaltoimed on järgmised:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest) on järgmised:

- vere naatriumi-, magneesiumi- või kaltsiumisisalduse langus, veresuhkru taseme tõus
- närvivalu
- vilin või kumin kõrvus (tinnitus), kuulmiskaotus
- veenipõletik
- luksumine, häälemuutus
- valu või muutunud/ebanormaalne tundlikkus suus, lõualuuvalu
- higistamine, öine higistamine
- lihasspasmid
- raskendatud urineerimine, vere või valgu leid uriinis
- verevalumi või reaktsiooni teke süstekohas (mida põhjustavad samaaegselt süstitavad ravimid)

### Kõrvaltoimetest teatamine

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

## 5. Kuidas Xeloda't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja blistril pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Xeloda sisaldab**

- Toimeaine on kapetsitabiin.
- Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks tablett sisaldab 150 mg kapetsitabiini.
- Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Üks tablett sisaldab 500 mg kapetsitabiini.
- Abiained on:
- Tableti sisu: veevaba laktoos, naatriumkrooskarmelloos, hüpromelloos (3 mPa.s), mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat (vt lõik 2 „Xeloda sisaldab veevaba laktoosi ja naatriumi“).
- Tableti kate: hüpromelloos, titaandioksiid, kollane raudoksiid, punane raudoksiid ja talk.

### **Kuidas Xeloda välja näeb ja pakendi sisu**

#### Xeloda 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kaksikkumer pikliku kujuga hele kollakasroosa õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on markeering „150“ ja teisel „Xeloda“.

Pakendis on 60 õhukese polümeerikattega tabletti (6 blistrit, igas 10 tabletti).

#### Xeloda 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kaksikkumer pikliku kujuga kollakasroosa õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on markeering „500“ ja teisel „Xeloda“.

Pakendis on 120 õhukese polümeerikattega tabletti (12 blistrit, igas 10 tabletti).

### **Müügiloa hoidja**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksamaa

### **Tootja**

Excella GmbH & Co. KG  
Nuernberger Str. 12  
90537 Feucht Saksamaa

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 23-24  
17489 Greifswald  
Saksamaa

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}**

### **Muud teabeallikad**

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

---

#### **IV LISA**

#### **TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED**

### **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kapetsitabiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas kirjanduses saadaval olevaid andmeid neerukahjustuse seose kohta uratsiilisisalduse suurenemisega veres, mis võib põhjustada DPD puudulikkuse väärdiagnoosimist ja seetõttu kapetsitabiini alaannustamist, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et kapetsitabiini sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusi alustega.

### **Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Kapetsitabiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamisel, et kapetsitabiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.