

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės
Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės
Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis yra žinomas:
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7 mg laktozės.

Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg kapecitabino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis yra žinomas:
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg laktozės.

Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis yra žinomas:
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

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

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

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ecansya skiriama:

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Kapecitabiną gali skirti tik kvalifikuotas, gydymo priešnavikiniais vaistiniais preparatais patirties turintis gydytojas. Visų pacientų būklę pirmojo gydymo ciklo metu rekomenduojama atidžiai stebėti. Gydymą reikia nutraukti, jeigu liga progresuoja arba atsiranda netoleruojamas toksinis poveikis. Standartinės ir sumažintos dozės apskaičiavimai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, kai pradinė Ecansya dozė yra 1250 mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 1000 mg/m² kūno paviršiaus ploto, pateikti atitinkamai 1 ir 2 lentelėje.

Dozavimas.

Rekomenduojamas dozavimas (žr. 5.1 skyrių).

Monoterapija

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų bei krūties vėžys

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

Kombinuotas gydymas

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų bei skrandžio vėžys

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

Krūties vėžys

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

Ecansya dozės apskaičiavimai

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

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

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

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

Dozavimo pakeitimai gydymo metu

Bendrosios nuorodos

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

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

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

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

Hematologija.

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

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

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

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

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

Jeigu kito(-ų) vaistinio(-ų) preparato (-ų) reikia išvis nebeskirti, kapecitabinu vėl galima gydyti, kai jo

vartojimo sąlygos atitiks reikalavimus.

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

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

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

Dozavimo pakeitimai specialioms pacientų grupėms

Pablogėjusi kepenų funkcija

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

Pablogėjusi inkstų funkcija

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

Senyvi pacientai

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

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

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

Vaikų populiacija

Kapecitabinas nėra skirtas vaikų populiacijai gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų, skrandžio ir krūties vėžio indikacijoms.

Vartojimo metodas

Ecansya tabletes reikia nuryti nepažeistas, užsigeriant vandeniu per 30 minučių po valgymo.

Ecansya tablečių negalima supjaustyti ar sutraiškyti.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dozę apsprendžiantis toksinis poveikis

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

Viduriavimas

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

Dehidracija

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

Plaštakų ir pėdų sindromas (taip pat žinomas kaip plaštakų ir pėdų odos reakcija arba delnų ir padų eritrodizestezija, arba chemoterapijos sukeliama galūnių eritema).

1 laipsnio plaštakų ir pėdų sindromas apibūdinamas kaip plaštakų ir (arba) pėdų tirpimas, dizestezija/parestezija, dilgčiojimas, neskausmingas patinimas ar eritema ir (arba) nemalonus pojūtis, kuris normalios paciento veiklos netrikdo.

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

3 laipsnio plaštakų ir pėdų sindromas – tai plaštakų ir (arba) pėdų šlapiuojantis pleiskanojimas, opėjimas, pūslių susidarymas, staigus ir stiprus skausmas ir (arba) sunkus nemalonus pojūtis, dėl kurio pacientas negali dirbti ar sutrinka jo kasdienė veikla.. Dėl nuolatinio ar sunkaus plaštakų ir pėdų sindromo (2-ojo ir didesnio laipsnio) pacientas ilgainiui gali netekti pirštų atspaudų, o tai gali turėti įtakos jo tapatybės nustatymui. Jei atsiranda 2 ar 3 laipsnio plaštakų ir pėdų sindromas, kapecitabino reikia nebeskirti, kol reiškiniai išnyks arba jų intensyvumas sumažės iki 1 laipsnio. Atsiradus 3 laipsnio plaštakų ir pėdų sindromui, vėlesnes kapecitabino dozes reikia sumažinti. Kai kapecitabino vartojama kartu su cisplatina, plaštakų ir pėdų sindromo simptominiams arba antriniam profilaktiniams

gydymui nepatartina vartoti vitamino B₆ (piridoksino), nes paskelbta pranešimų, kad jis gali mažinti cisplatinos efektyvumą. Yra įrodymų, kad pacientams, gydomiems Ecansya, deksantenolis plaštakų ir pėdų sindromo profilaktikai veikia efektyviai.

Toksinis poveikis širdžiai

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

Hipokalcemija arba hiperkalcemija

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

Centrinės ar periferinės nervų sistemos liga

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

Cukrinis diabetas arba sutrikusi elektrolitų pusiausvyra

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

Kumarino darinių poveikis kraujo krešėjimui

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

Brivudinas

Brivudiną skirti kartu su kapecitabinu draudžiama. Po šių vaistinių preparatų sąveikos yra pastebėta mirties atvejų. Tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo kapecitabinu pradžios turi būti daroma bent jau 4 savaičių pertrauka. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios kapecitabino dozės (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Kapecitabinu gydomam pacientui netyčia paskyrus brivudino, reikia imtis veiksmingų priemonių kapecitabino toksiniam poveikiui sumažinti. Rekomenduojama nedelsiant vykti į ligoninę. Reikia imtis visų priemonių, norint išvengti sisteminių infekcijų ir dehidratacijos.

Pablogėjusi kepenų funkcija

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

Pablogėjusi inkstų funkcija

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

Dihidropirimidinidehidrogenazės (DPD) stoka

DPD aktyvumas riboja 5-fluorouracilo katabolizmą (žr. 5.2 skyrių). Todėl pacientams, kuriems yra DPD trūkumas, padidėja su fluorpirimidiniais susijusio toksiškumo, įskaitant, pavyzdžiui, stomatitą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, neutropeniją ir neurotoksiškumą, rizika.

Su DPD trūkumu susijęs toksiškumas paprastai pasireiškia per pirmąjį gydymo ciklą arba padidinus dozę.

Visiškas DPD trūkumas

Visiškas DPD trūkumas yra retas (0,01–0,5% kaukaziečių). Pacientams, kuriems nėra visiško DPD trūkumo, kyla didelis pavojus gyvybei ar mirtinas toksiškumas, todėl jie neturėtų būti gydomi Ecansya (žr. 4.3 skyrių).

Dalinis DPD trūkumas

Manoma, kad dalinis DPD trūkumas turi 3–9% kaukaziečių. Pacientams, kuriems yra dalinis DPD trūkumas, padidėja sunkaus ir galimai gyvybei pavojingo toksinio poveikio rizika. Norint sumažinti šį toksiškumą, reikėtų apsvarstyti mažesnę pradinę dozę. DPD trūkumas turėtų būti laikomas parametru, į kurį reikia atsižvelgti kartu su kitomis įprastinėmis dozės mažinimo priemonėmis. Pradinė dozės sumažinimas gali paveikti gydymo veiksmingumą. Nesant rimto toksiškumo, atidžiai stebint, vėlesnės dozės gali būti padidintos.

DPD trūkumo tyrimas

Prieš pradedant gydymą Ecansya, rekomenduojama ištirti fenotipą ir (arba) genotipą, nepaisant neaiškumų dėl optimalių bandymo prieš gydymą metodikų. Reikėtų atsižvelgti į taikomas kliniškes rekomendacijas.

Sutrikus inkstų funkcijai gali padidėti uracilo koncentracija kraujyje, dėl kurios kyla rizika, kad pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, bus klaidingai nustatyta dihidropirimidono dehidrogenazės (DPD) stokos diagnozė. Kapecitabiną draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).

Genotipinis DPD trūkumo apibūdinimas

Išankstiniais DPYD geno mutacijų tyrimais galima nustatyti pacientus, sergančius DPD nepakankamumu.

Keturi DPYD variantai – c.1905+1G>A [dar vadinamas DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3 – gali lemti visišką DPD fermentinio aktyvumo nebuvimą arba jo sumažėjimą. Kiti reti variantai taip pat gali lemti didesnę sunkaus arba gyvybei pavojingo toksinio poveikio pavojų.

Žinoma, kad kai kurios homozigotinės ir sudėtinės heterozigotinės mutacijos DPYD geno lokuse (pvz., minėtų keturių variantų kombinacijos su bent vienu c.1905+1G>A arba c.1679T>G aleliu) lemia visišką arba beveik visišką DPD fermentinio aktyvumo nebuvimą.

Fluoropirimidiniais gydomiems pacientams, turintiems tam tikrus heterozigotinius DPYD variantus (įskaitant c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3 variantus), kyla didesnis sunkaus toksinio poveikio pavojus.

Heterozigotinį DPYD geno c.1905+1G>A genotipą turi maždaug 1% kaukaziečių rasės pacientų, c.2846A>T – 1,1 proc., c.1236G>A/HapB3 – 2,6–6,3 proc., o c.1679T>G – 0,07–0,1%.

Duomenų apie šių keturių DPYD variantų dažnumą kitose populiacijose nėra daug. Šiuo metu manoma, kad afrikiečių (afroamerikiečių) arba azijiečių kilmės populiacijose iš esmės nėra šių keturių DPYD variantų (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir c.1236G>A/HapB3).

Fenotipinis DPD trūkumo apibūdinimas

Fenotipiniam DPD trūkumo apibūdinimui rekomenduojama išmatuoti endogeninio DPD substrato uracilo (U) koncentraciją kraujo plazmoje prieš gydymą.

Padidėjusi uracilo koncentracija prieš pradedant gydymą siejama su padidėjusiu toksinio poveikio pavojumi. Nepaisant neaiškumų dėl uracilo koncentracijos slenkstinių ribų, pagal kurias turėtų būti nustatomas visiškas ir dalinis DPD trūkumas, ≥ 16 ng/ml– < 150 ng/ml uracilo koncentraciją kraujyje reikėtų laikyti dalinio DPD trūkumo požymiu ir sieti su padidėjusiu fluoropirimidinų toksinio poveikio pavojumi. ≥ 150 ng/ml uracilo koncentraciją kraujyje reikėtų laikyti visiško DPD trūkumo požymiu ir sieti su gyvybei pavojingo arba mirtino fluoropirimidinų toksinio poveikio pavojumi. Pacientams, kuriems inkstų funkcija sutrikusi, uracilo koncentraciją kraujyje reikia vertinti atsargiai (žr. „DPD stokos tyrimai“ pirmiau).

Oftalmologinės komplikacijos

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

Sunkios odos reakcijos

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

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

Ecansya tablečių negalima sutraukti ar supjaustyti. Po paciento ar globėjo ekspozicijos susmulkintomis arba supjaustytomis Ecansya tabletėmis gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (žr. 4.8 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Brivudinas

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

Citochromo P-450 2C9 substratai

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

Antikoaguliantai, kumarino dariniai

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

Fenitoinas

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

Folino rūgštis/folio rūgštis

Kapecitabino ir folino rūgšties derinio veikimo tyrimas rodo, kad folino rūgštis kapecitabino ir jo metabolitų farmakokinetikai didesnio poveikio neturi. Tačiau folino rūgštis veikia kapecitabino farmakodinamiką ir gali stiprinti toksiinį kapecitabino poveikį: vartojant vien kapecitabino intermituojančiu (pertraukiamuoju) režimu, didžiausia jo toleruojama dozė (DTD) yra 3000 mg/m² per parą, tuo tarpu skiriant kapecitabino kartu su folino rūgštimi (gerti po 30 mg du kartus per parą) – tik 2000 mg/m². Padidėjęs toksiškumas gali būti susijęs su gydymo režimo pakeitimu iš 5-FU/LV gydymo į gydymą kapecitabinu. Tai taip pat gali būti susiję su folio rūgšties papildų vartojimu folatų trūkumui, dėl panašumo tarp folino ir folio rūgščių.

Antacidai

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

Alopurinolis

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

Interferonas alfa

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

Radioterapija

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

Oksaliplatina

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

Bevacizumabas

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

Sąveika su maistu

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Kai kapecitabino skiriama vaisingo amžiaus moterims, reikia patarti, kad jos vengtų pastoti. Jei vartojanti kapecitabino pacientė pastotų, privalu jai paaiškinti apie galimą pavojų vaisiui. Gydyimo metu ir dar 6 mėnesius po paskutiniosios kapecitabino dozės reikia naudoti veiksmingą kontracepciją.

Remiantis genetinio toksiškumo tyrimų duomenimis, pacientai vyrai, turintys lytinių santykių su vaisingomis moterimis, veiksminga kontracepcija turi naudotis gydymo metu ir dar 3 mėnesius po paskutiniosios kapecitabino dozės.

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

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

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

NR, kurios gydant pacientus pagal daugiariopas indikacijas, tyrėjų nuomone, galbūt, tikriausiai arba šiek tiek susijusios su kapecitabino monoterapija, pateiktos 4 lentelėje, o kapecitabino derinant su įvairiais chemoterapijos režimais – 5 lentelėje. Pagal dažnį nepageidaujami poveikiai suskirstyti į tokias grupes: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai reti ($< 1/10\,000$). Kiekvienoje dažnio grupėje NR pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Kapecitabino monoterapija

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

bendrą duomenų analizę.

4 lentelė Su vaistinio preparato vartojimu susijusių NR santrauka, kai pacientams taikyta kapecitabino monoterapija

Organizmo sistema	Labai dažni <i>Visų laipsnių</i>	Dažni <i>Visų laipsnių</i>	Nedažni <i>Sunkūs ir (arba) gresiantys gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinami kaip mediciniškai svarbūs</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	-	Herpes virusinė infekcija, nosiaryklės uždegimas, apatinių kvėpavimo takų infekcija	Sepsis, šlapimo takų infekcija, celiulitas, tonzilitas, faringitas, burnos kandidozė, gripas, gastroenteritas, grybelinė infekcija, infekcija, danties abscesas	
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai</i>	-	-	Lipoma	
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	-	Neutropenija, anemija	Karščiavimo neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolizinė anemija, padidėjęs tarptautinis normalizuotas santykis/pailgėjęs protrombino laikas	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	-	-	Padidėjęs jautrumas	Angioneurozinė edema (reta)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Anoreksija	Dehidracija, sumažėjęs svoris	Cukrinis diabetas, hipokalemija, sutrikęs apetitas, bloga mityba, hipertrigliceridemija	
<i>Psichikos sutrikimai</i>	-	Nemiga, depresija	Sumišimo būseną, panikos priepuolis, prislėgta nuotaika, susilpnėjęs lytinis potraukis	

Organizmo sistema	Labai dažni <i>Visų laipsnių</i>	Dažni <i>Visų laipsnių</i>	Nedažni <i>Sunkūs ir (arba) gresiantys gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinami kaip mediciniškai svarbūs</i>	Reti ir labai reti <i>(vaisto vartojimo rinkoje patirtis)</i>
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	-	Galvos skausmas, letargija, svaigulys, parestezija, disgeuzija (skonio sutrikimas)	Afazija, pablogėjusi atmintis, ataksija, apalpinimas, sutrikusi kūno pusiausvyra, sutrikęs gebėjimas just, periferinė neuropatija	Toksinė leukoencefalopatija (labai reti)
<i>Akių sutrikimai</i>	-	Padidėjęs ašarojimas, konjunktyvitas, akies sudirginimas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, diplopija	Ašarų latako stenozė (reti), ragenos sutrikimai (reti), keratitas (reti), taškinis keratitas (reti)
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	-	-	Vertigo, ausies skausmas	
<i>Širdies sutrikimai</i>	-	-	Nestabili krūtinės angina, krūtinės angina, miokardo išemija/infarktas, prieširdžių virpėjimas, aritmija, tachikardija, sinusinė tachikardija, palpitacijos	Skilvelių virpėjimas (reti), QT intervalo pailgėjimas (reti), Torsade de pointes, bradikardija (reti), vazospazmas (reti)
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	-	Tromboflebitas	Giliųjų venų trombozė, hipertenzija, taškinės kraujosruvos, hipotenzija, karščio pylimas, galūnių šaltumas	
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	-	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys, rinorėja	Plaučių embolija, pneumotoraksas, skrepliavimas krauju, astma, įtampos dusulys	

Organizmo sistema	Labai dažni <i>Visų laipsnių</i>	Dažni <i>Visų laipsnių</i>	Nedažni <i>Sunkūs ir (arba) gresiantys gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinami kaip mediciniškai svarbūs</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, stomatitas, pilvo skausmas	Kraujavimas iš virškinimo trakto, vidurių užkietėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, dispepsija, dujų kaupimasis žarnyne, burnos džiūvimas	Žarnų nepraeinamumas, ascitas, enteritas, gastritas, sutrikęs rijimas, apatinės pilvo dalies skausmas, stemplės uždegimas, nemalonūs pojūtis pilve, gastroezofaginio reflukso liga, kolitas, kraujas išmatose	
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	-	Hiperbilirubinemija, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys	Gelta	Kepenų nepakankamumas (reti), cholestazinis hepatitas (reti)
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas**	Bėrimas, alopecija, eritema, odos sausėjimas, niežulys, odos hiperpigmentacija, bėrimas dėmėmis, odos lupimasis, dermatitas, sutrikusi pigmentacija, nagų pažeidimas	Pūslių susidarymas, odos opa, bėrimas, dilgėlinė, fotosensibili reakcija, delnų eritema, pabrinkęs veidas, purpura, odos reakcijos buvusios radioterapijos srityje sindromas	Odos raudonoji vilkligė (reti), sunkios odos reakcijos, tokios kaip <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (labai reti) (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	-	Kojų ir rankų skausmas, nugaros skausmas, sąnarių skausmai	Sąnarių tinimas, kaulų skausmas, veido skausmas, skeleto raumenų rigidiškumas, raumenų silpnumas	
<i>Instų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	-	-	Inksto vandenė, šlapimo nelaikymas, kraujas šlapime, dažnas šlapinimasis naktį, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	-	-	Makšties kraujavimas	

Organizmo sistema	Labai dažni <i>Visų laipsnių</i>	Dažni <i>Visų laipsnių</i>	Nedažni <i>Sunkūs ir (arba) gresiantys gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinami kaip mediciniškai svarbūs</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis, astenija	Karščiavimas, periferinė edema, negalavimas, krūtinės skausmas	Edema, šaltkrėtis, į gripą panaši liga, sustingimas, padidėjusi kūno temperatūra	

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

Kapecitabino poveikis taikant kombinuotą gydymą

5 lentelėje išvardytos NR, susijusios su kapecitabino vartojimu kartu su įvairiais chemoterapijos režimais ir nustatytos remiantis saugumo duomenimis gydant daugiau nei 3000 pacientų pagal daugiariopas indikacijas. NR susumuotos su atitinkamo dažnio (labai dažnos, dažnos) grupės reakcijomis pagal didžiausią dažnį bet kurio pagrindinių klinikinių tyrimų metu, bet įskaitytos tik tos, kurios pasireiškė **papildomai**, t. y. be tų, kurios buvo nustatytos kapecitabino monoterapijos metu, arba kurių **dažnis buvo didesnis** negu taikant kapecitabino monoterapiją (žr. 4 lentelę). Nedažnos NR, apie kurias pranešta vartojant kapecitabino kompleksinio gydymo metu, atitinka NR, pastebėtas taikant kapecitabino monoterapiją, arba apie kurias pranešta taikant derinamojo vaistinio preparato monoterapiją (literatūros duomenys ir (arba) atitinkamų preparatų charakteristikų santraukos).

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

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

Organizmo sistema	Labai dažni <i>Visų laipsnių</i>	Dažni <i>Visų laipsnių</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	-	Juostinė pūslelinė, šlapimo takų infekcija, burnos kandidozė, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sloga, gripas, ⁺ infekcija, burnos ertmės pūslelinė	
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	⁺ Neutropenija, ⁺ leukopenija, ⁺ anemija, ⁺ neutropeninis karščiavimas, trombocitopenija	Kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, ⁺ karščiavimo neutropenija	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	-	Padidėjęs jautrumas (alergija)	

Organizmo sistema	Labai dažni <i>Visų laipsnių</i>	Dažni <i>Visų laipsnių</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemija	
<i>Psichikos sutrikimai</i>	-	Sutrikęs miegas, nerimas	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Parestezija, dizestezija, periferinė neuropatija, periferinė jutiminė neuropatija, dizgeuzija, galvos skausmas	Toksinis poveikis nervų sistemai, drebulys, neuralgija, padidėjusio jautrumo reakcija, hipestezija	
<i>Akių sutrikimai</i>	Padidėjęs ašarojimas	Regos sutrikimai, akies sausėjimas, akies skausmas, pablogėjusi rega, neryškus matymas	
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	-	Spengimas ausyse, susilpnėjusi klausa	
<i>Širdies sutrikimai</i>	-	Prieširdžių virpėjimas, širdies išemija/infarktas	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Kojų tinimas, hipertenzija, ⁺ embolija ir trombozė	Paraudimas, hipotenzija, hipertenzinė krizė, karščio pylimas, flebitas	
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Skaudama ryklė, ryklės dizestezija	Žagsėjimas, ryklės ir gerklų skausmas, balso sutrikimas	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Vidurių užkietėjimas, sutrikęs virškinimas	Viršutinės virškinimo trakto dalies kraujavimas, burnos gleivinės opėjimas, gastritas, pilvo pūtimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos skausmas, sutrikęs rijimas, tiesiosios žarnos kraujavimas, apatinės pilvo dalies skausmas, burnos ertmės dizestezija, burnos ertmės parestezija, burnos ertmės hipestezija, nemalonūs pojūčiai pilve	
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	-	Nenormali kepenų veikla	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Plikimas, nagų pažeidimas	Hiperhidrozė, eriteminis bėrimas, dilgėlinė, prakaitavimas naktį	
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, rankų ir kojų skausmas	Žandikaulių skausmas, raumenų spazmai, mėšlungiškas žandikaulių sukandimas, raumenų silpnumas	
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	-	Kraujas šlapime, baltymai šlapime, sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas, sutrikęs šlapinimasis	Dehidracijos sukeltas antrinis ūminis inkstų nepakankamumas

Organizmo sistema	Labai dažni <i>Visų laipsnių</i>	Dažni <i>Visų laipsnių</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
			(reti)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Karščiavimas, silpnumas, ⁺ letargija, temperatūros netoleravimas	Gleivinių uždegimas, kojų ir rankų skausmas, skausmas, šaltkrėtis, krūtinės skausmas, į gripą panaši liga ⁺ karščiavimas, su infuzija susijusios reakcijos, injekcijos vietos reakcijos, infuzijos vietos skausmas, injekcijos vietos skausmas	
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>	-	Kontūzija	

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

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

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

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

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

Viduriavimas (žr. 4.4 skyrių)

Kapecitabinas gali sukelti viduriavimą, kuris pasitaikė 50 % pacientų.

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

Toksinis poveikis širdžiai (žr. 4.4 skyrių)

Be NR, pateiktų 4 ir 5 lentelėse, toliau nurodytos NR, pasitaikiusios mažiau nei 0,1 % pacientų taikant kapecitabino monoterapiją 949 pacientams 7 klinikinių tyrimų (2 III fazės ir 5 II fazės klinikiniai

tyrimai, kurių metu gydyti pacientai, sergantys metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu ir metastazavusiu krūties vėžiu) saugumo duomenų analizės duomenimis buvo: kardiomiopatija, širdies funkcijos nepakankamumas, staigi mirtis ir skilvelių ekstrasistolės.

Encefalopatija

Be NR, pateiktų 4 ir 5 lentelėse, remiantis anksčiau nurodyta visų 7 klinikinių tyrimų saugumo duomenų analize, nustatyta, kad encefalopatija taip pat buvo susijusi su kapecitabino monoterapija ir pasitaikė mažiau nei 0,1 % pacientų.

Susmulkintų ar supjaustytų kapecitabino tablečių poveikis:

Po ekspozicijos susmulkintomis arba supjaustytomis kapecitabino tabletėmis buvo pastebėtos šios nepageidaujamos reakcijos: akių sudirginimas, akių patinimas, odos išbėrimas, galvos skausmas, parestezija, viduriavimas, pykinimas, skrandžio sudirginimas ir vėmimas.

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys (žr. 4.2 skyrių)

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

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

Lytis

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

Inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius)

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Ūminio perdozavimo reiškiniai – tai pykinimas, vėmimas, viduriavimas, gleivinių uždegimas, skrandžio ir žarnų sudirginimas ir jų kraujavimas, taip pat kaulų čiulpų funkcijos slopinimas.

Gydymas

Jei perdozuojama, taikomos įprastinės gydymo ir palaikomosios priemonės, siekiant pašalinti esančius klinikinius pažeidimų reiškinius ir išvengti galimų jų komplikacijų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai (antimetabolitai), ATC kodas – L01B C06.

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

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

Gaubtinės bei gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžys

Kapecitabino monoterapija adjuvantiniam sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymui

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

Kombinuotas adjuvantinis sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymas

Vieno daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo, kurio metu gydyti III stadijos (Dukes C) gaubtinės žarnos vėžiu sergantys pacientai, duomenimis patvirtinta, kad kapecitabino galima vartoti kartu su oksaliplatina (XELOX) adjuvantiniam sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymui (NO16968 klinikinis tyrimas). Šio tyrimo metu 944 pacientai buvo randomizuoti į gydymo 3 savaitių ciklais 24 savaites skiriant kapecitabino (po 1000 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, paskui darant 1 savaitės pertrauką) kartu su oksaliplatina (po 130 mg/m² dozė 2 valandų trukmės intraveninės infuzijos būdu skiriant pirmąją kiekvieno 3 savaitių ciklo dieną)

grupę; o 942 pacientai buvo randomizuoti į gydymo 5-FU (skiriamo į veną iš karto) ir leukovorinu grupę. Pirminės numatytų gydyti pacientų (NGP) populiacijos išgyvenamumo be ligos požymių analizės metu nustatyta, kad XELOX yra reikšmingai veiksmingesnis lyginant su 5-FU/LV (rizikos santykis 0,80, 95 % PI = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). 3 metų išgyvenamumo be ligos požymių dažnis XELOX vartojusiųjų grupėje buvo 71 %, lyginant su 67 % 5-FU/LV grupėje. Antrinės vertinamosios baigties (išgyvenamumo be recidyvo) analizės duomenys patvirtina minėtus rezultatus (XELOX poveikį lyginant su 5-FU/LV, nustatytas rizikos santykis 0,78, 95 % PI = [0,67; 0,92]; p = 0,0024). Nustatyta tendencija, kad XELOX poveikyje pailgėja bendrasis išgyvenamumas (rizikos santykis 0,87, 95 % PI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), t. y. 13 % sumažėja mirties rizika. 5 metų bendrojo išgyvenamumo dažnis XELOX vartojusiųjų grupėje buvo 78 %, lyginant su 74 % 5-FU/LV grupėje. Veiksmingumo duomenims pagrįsti stebėjimo laikotarpio mediana bendrajam išgyvenamumui buvo 59 mėnesiai, o išgyvenamumui be ligos požymių – 57 mėnesiai. NGP populiacijoje pašalinimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis XELOX derinį vartojusiųjų grupėje (21 %) lyginant su 5-FU/LV monoterapiją vartojusiųjų grupe (9 %).

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

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

6 lentelė Gydymo režimai N016966 tyrimo metu (mGTŽV)

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

	Gydymas	Pradinė dozė	Vartojimo metodas
	Placebas arba bevacizumabas	7,5 mg/kg į veną per 30-90 min.	1-mą ciklo dieną prieš XELOX kas 3 savaites
5-fluorouracilas: į veną sušvirkščiamas iš karto tuoj pat po leukovorino.			

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo AIO KRK veiksmingumo rezultatai

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

Metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio kombinuotas antrojo pasirinkimo gydymas

Daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo (NO16967) duomenys paremia metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio antraeilę terapiją kapecitabino ir oksaliplatinos deriniu. Šio tyrimo metu 627 metastazavusia gaubtinės ir tiesiosios žarnų karcinoma sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta pirmeilė terapija irinotekanu ir fluoropirimidino darinio turinčiu režimu, buvo randomizuoti į grupes, kurių viena buvo gydoma XELOX, kita - FOLFOX-4 režimu. Apie XELOX ir FOLFOX-4 dozavimą (be placebo arba bevacizumabo) žiūrėkite 6 lentelę. Įrodyta, kad gydymas XELOX pagal į protokolą įtrauktų ir numatytų gydyti pacientų išgyvenimo iki ligos progresavimo trukmę nebuvo mažiau veiksmingas už gydymą FOLFOX-4 režimu (žr. 9 lentelę). Rezultatai rodo, kad atsižvelgiant į bendrą išgyvenimą XELOX poveikis yra lygiavertis FOLFOX-4 poveikiui (žr. 9 lentelę). Numatytų gydyti pacientų stebėjimo periodo mediana pirminių analizių metu buvo 2,1 metų; 9 lentelėje taip pat pateikti vėlesnių papildomų 6 mėnesių stebėjimo analizių duomenys.

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

PIRMINĖ ANALIZĖ			
XELOX (IPIP *: N=251; NGP **: N=313)		FOLFOX-4 (IPIP *: N = 252; NGP **: N= 314)	
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (95% PI)
Parametras: išgyvenimas iki ligos progresavimo			
IPIP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
NGP	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametras: bendras išgyvenimas			
IPIP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
NGP	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
PAPILDOMAS 6 MĖNESIŲ STEBĖJIMO PERIODAS			
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (95% PI)
Parametras: išgyvenimas iki ligos progresavimo			
IPIP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
NGP	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametras: bendras išgyvenimas			

IPIP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
NGP	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

Išplitęs skrandžio vėžys

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

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

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

Į protokolą įtrauktų pacientų gydymo svarbiausio efektyvumo rodmenis analizė parodė, kad bendras išgyvenimas vartojant kapecitabino buvo ne trumpesnis negu gydant 5-FU turinčiais režimais (rizikos santykis 0,86; 95% PI 0,8-0,99) ir vartojant oksaliplatinos – ne trumpesnis, negu gydant cisplatinos turinčiais režimais (rizikos santykis 0,92; 95% PI 0,80-1,1). Bendro išgyvenimo mediana gydant kapecitabino turinčiais režimais buvo 10,9 mėnesio, o gydant 5-FU turinčiais režimais – 9,6 mėnesio. Bendro išgyvenimo mediana gydant cisplatinos turinčiais režimais buvo 10 mėnesių ir 10,4 mėnesio, kai gydyta oksaliplatinos turinčiais režimais.

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

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų, taip pat progresavusio skrandžio vėžio gydymas: metaanalizė
Šešių klinikinių tyrimų (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) metaanalizės duomenys paremia skrandžio ir žarnyno vėžio monoterapijos ir kombinuoto gydymo metu 5-FU keitimą kapecitabinu. Visa analizė apima 3097 pacientus, gydytus kapecitabino turinčiu režimu ir 3074 pacientus, gydytus 5-FU turinčiu režimu. Kapecitabino turinčiu režimu gydytų pacientų bendro

išgyvenimo laiko mediana buvo 703 dienos (95% PI 671; 745), gydytų 5-FU turinčiu režimu - 683 dienos (95% PI 646; 715). Bendro išgyvenimo rizikos santykis buvo 0,94 (95% PI 0,89; 1,00, $p = 0,0489$). Jis rodo, kad gydymas kapecitabino turinčiu režimu yra ne mažiau veiksmingas nei gydymas 5-FU turinčiu režimu.

Krūties vėžys

Kombinuotas vietiškai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio gydymas kapecitabinu ir docetakseliu

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

Kapecitabino monoterapija po nesėkmingos chemoterapijos taksanų, antraciklinų turinčiais deriniais, taip pat kai gydymas antraciklinu neskirtinas

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

Visų indikacijų atvejais

14 klinikinių tyrimų, kurių metu pagal daugiariopas indikacijas (gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų, skrandžio ir krūties vėžys) gydyta daugiau nei 4700 pacientų taikant kapecitabino monoterapiją arba gydymą kapecitabinu derinant su įvairiais chemoterapijos režimais, duomenų tarpinė analizė parodė, kad kapecitabino vartojančių pacientų, kuriems pasireiškė plaštakų-pėdų sindromas (PPS), bendras išgyvenimas truko ilgiau negu pacientų, kuriems PPS neatsirado: atitinkamai išgyvenimo mediana buvo 1100 dienų (95 % PI 1007;1200) ir 691 diena (95 % PI 638;754); rizikos santykis 0,61(95 % PI 0,56-0,66).

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

Kapecitabino, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ir FBAL pusinės eliminacijos ($t_{1/2}$ valandomis) periodai atitinkamai buvo 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 ir 3,23. Kapecitabinas ir jo metabolitai daugiausia pašalinami su šlapimu; šlapime aptinkama 95,5 % suvartotos kapecitabino dozės. Labai maža dalis (2,6 %) pašalinama su išmatomis. Pagrindinis su šlapimu išsiskiriantis metabolitas yra FBAL, kuris sudaro 57 % suvartotos dozės. Apie 3 % suvartotos dozės išsiskiria su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Gydymas vaistų deriniu

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

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

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

Kepenų funkcijos sutrikimas dėl metastazių kepenyse

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Senyvi asmenys

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

Etniniai veiksniai

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

Dvejų metų kancerogeniškumo tyrimas su pelėmis kancerogeninio kapecitabino poveikio neatskleidė.

Įprastų poveikio vaisingumui tyrimų metu pastebėta, kad gaunančių kapecitabino pelių patelių vaisingumas pablogėjo; tačiau nebeduodant vaisto šis poveikis išnyko. Be to, 13 savaičių tyrimo metu pastebėta, kad atsirado atrofinių ir degeneracinių pokyčių pelių patinų reprodukcijos organuose; tačiau nebeduodant vaisto šis poveikis išnyko (žr. 4.6 skyrių).

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys:

Laktozė

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė (E-5)

Magnio stearatas.

Tabletės plėvelė:

- *Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės*

Hipromeliozė (6cps)

Talkas

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

- *Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės*

Hipromeliozė (6cps)

Talkas

Titano dioksidas (E171)

- *Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės*

Hipromeliozė (6cps)

Talkas

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/aliuminio arba PVC/PVDC/aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 30, 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikia laikytis saugių citotoksinių vaistinių preparatų tvarkymo reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės

- *Aluminio /aluminio lizdinės plokštelės*

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/001

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/002

120 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/003

- *PVC/PVDC/aluminio lizdinės plokštelės*

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/004

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/005

120 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės

- *Aluminio /aluminio lizdinės plokštelės*

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/007

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/008

120 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/009

- *PVC/PVDC/aluminio lizdinės plokštelės*

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/010

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/011

120 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės

- *Aluminio/aluminio lizdinės plokštelės*

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/013

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/014

120 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/015

- *PVC/PVDC/aluminio lizdinės plokštelės*

30 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/016

60 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/017

120 plėvele dengtų tablečių: EU/1/12/763/018

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. balandžio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. gruodžio 6 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovėnija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

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

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

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

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Nereikia.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės
kapecitabinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Aliuminio/aluminio lizdinės plokštelės

EU/1/12/763/001 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/002 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/003 120 plėvele dengtų tablečių

PVC/PVDC/aluminio lizdinės plokštelės

EU/1/12/763/004 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/005 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/006 120 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ecansya 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės

Daugiakalbės lizdinės plokštelės:

Ecansya 150 mg tabletės

kapecitabinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės
kapecitabinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg kapecitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Aliuminio/aluminio lizdinės plokštelės

EU/1/12/763/007 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/008 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/009 120 plėvele dengtų tablečių

PVC/PVDC/aluminio lizdinės plokštelės

EU/1/12/763/010 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/011 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/012 120 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ecansya 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės

Daugiakalbės lizdinės plokštelės:

Ecansya 300 mg tabletės

kapecitabinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės
kapecitabinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
120 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Aliuminio/aluminio lizdinės plokštelės

EU/1/12/763/013 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/014 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/015 120 plėvele dengtų tablečių

PVC/PVDC/aluminio lizdinės plokštelės

EU/1/12/763/016 30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/017 60 plėvele dengtų tablečių

EU/1/12/763/018 120 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ecansya 500 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės

Daugiakalbės lizdinės plokštelės:

Ecansya 500 mg tabletės

kapecitabinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

KRKA

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės

Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės

Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės
kapecitabinas

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Ecansya ir kam jis vartojamas

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

Ecansya vartojama gaubtinės žarnos, tiesiosios žarnos, skrandžio arba krūties vėžiui gydyti. Be to, Ecansya vartojama siekiant apsaugoti, kad chirurgiškai pašalinus naviką neatsirastų naujas gaubtinės žarnos vėžys.

Ecansya gali būti vartojama kaip vienintelis vaistas arba kartu su kitais vaistais.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ecansya

Ecansya vartoti negalima

- jeigu yra alergija kapecitabinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Būtinai pasakykite savo gydytojui, jei žinote, kad esate alergiški šiam vaistui ar pernelyg stipriai į jį reaguojate,
- jeigu Jums anksčiau vartojant fluoropirimidinų (vaistų nuo vėžio grupė, kuriai priklauso, pavyzdžiui, fluorouracilas) pasireiškė sunkių reakcijų,
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį,
- jeigu Jūsų kraujyje yra labai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių arba trombocitų skaičius (pasireiškia leukopenija, neutropenija arba trombocitopenija),
- jeigu Jums yra sunkių kepenų arba inkstų veiklos sutrikimų,
- jeigu žinote, kad Jūsų organizme fermentas dihidropirimidindehidrogenazė (DPD) yra neveiklus (visiškas DPD trūkumas),
- jeigu dabar esate gydoma(s) ar per paskutiniąsias 4 savaites Jus gydė brivudinu, kaip sudedamąją herpes zoster (vėjaraupių ar juostinės pūslelinės) gydymo dalimi.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Ecansya:

- jeigu žinote, kad Jūsų organizmo fermentas dihidropirimidindehidrogenazė (DPD) yra tik iš dalies veiklus,
- jeigu turite šeimos narį, kuriam iš dalies arba visiškai trūksta fermento dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD),
- jeigu sergate kepenų ar inkstų ligomis,
- jeigu buvo ar yra širdies veiklos sutrikimų (pavyzdžiui, nereguliarus širdies ritmas arba fizinio krūvio ir dėl širdies kraujotakos sutrikimų sukeltas krūtinės ląstos, žandikaulio ir nugaros skausmas),
- jeigu sergate galvos smegenų ligomis, pavyzdžiui, į galvos smegenis išplitusiu vėžiu arba nervų pažeidimu (neuropatija),
- jeigu sutrikusi kalcio apykaitos pusiausvyra (nustatoma atlikus kraujo tyrimą),
- jeigu sergate cukriniu diabetu,
- jei maistas ar vanduo negali išsilaikyti Jūsų kūne dėl stipraus pykinimo ir vėmimo,
- jeigu viduriuojate,
- jeigu Jūsų organizme yra arba atsirastų skysčių stoka (dehidracija),
- jeigu Jūsų kraujyje sutrikusi jonų apykaitos pusiausvyra (tyrimų metu nustatoma sutrikusi elektrolitų apykaitos pusiausvyra).
- jeigu Jūs anksčiau turėjote akių sutrikimų, gali būti, kad reikės papildomai stebėti Jūsų akis
- jeigu Jums pasireiškia sunki odos reakcija.

DPD stoka

DPD stoka yra genetinė būklė, paprastai nesiejama su sveikatos problemomis, nebent jūs vartojate tam tikrus vaistus. Jei turite DPD trūkumą ir vartojate Ecansya, padidėja sunkaus šalutinio poveikio rizika (išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“). Prieš pradėdami gydymą, rekomenduojama pasitikrinti dėl DPD trūkumo. Jei fermentas neveikia, Ecansya vartoti negalima. Jei sumažėjęs fermento aktyvumas (dalinis nepakankamumas), gydytojas gali skirti mažesnę dozę. Jei turite neigiamų DPD trūkumo tyrimų rezultatų, vis tiek gali atsirasti sunkus ir gyvybei pavojingas šalutinis poveikis.

Vaikams ir paaugliams

Ecansya nėra skirtas vaikams ir paaugliams. Neduokite Ecansya vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Ecansya

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

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

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

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

- vaistų nuo podagros (alopurinolio),
- kraują skystinančių vaistų (kumarino, varfarino),
- vaistų nuo traukulių arba drebulio (fenitoino),
- alfa interferono,
- radioterapiją ir tam tikrų vėžiui gydyti skiriamų vaistų (folino rūgšties, oksalipatinos, bevacizumabo, cisplatinos, irinotekano),
- vaistų, naudojamų folio rūgšties trūkumui gydyti.

Ecansya vartojimas su maistu ir gėrimais

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jeigu esate nėščia ar manote, kad taip galėtų būti, Ecansya vartoti draudžiama.

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

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nuo Ecansya Jus gali apimti svaigulys, varginti šleikštulys ar nuovargis. Todėl įmanoma, kad Ecansya galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Ecansya sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Ecansya

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

Kapecitabino gali skirti tik gydymo vaistais nuo vėžio patirties turintis gydytojas.

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

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

Jūsų gydytojas parinks kiekvienai dozei reikiamą tablečių po 150 mg, 300 mg ir 500 mg derinį.

- Gerkite tabletes **iš ryto ir vakare**, kaip nurodė gydytojas.
- Išgerkite tabletes per **30 minučių, kai baigiate valgyti** (pusryčius ir vakarienę) **ir nurykite tabletes nepažeistas užgerdami vandeniu. Tablečių netraiškykite ar nepjaustykite. Jeigu negalite nuryti nepažeistos Ecansya tabletės, pasakykite sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui.**
- Svarbu, kad visus vaistus vartotumėte taip, kaip nurodė Jūsų gydytojas.

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

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

Ką daryti pavartojus per didelę Ecansya dozę?

Tokiu atveju prieš gerdami kitą dozę, kaip galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją.

Jei pavartosite gerokai didesnę kapecitabino dozę nei turėtumėte, Jums gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis: pykinimas ar vėmimas, viduriavimas, žarnyno ar burnos ertmės uždegimas ar išopėjimas, skausmas arba kraujavimas iš žarnyno arba skrandžio, kaulų čiulpų slopinimas (sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių skaičius). Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Ecansya:

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

Nustojus vartoti Ecansya

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

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

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami **NUSTOKITE** vartoti Ecansya ir kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda bet kuris šių simptomų:

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

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

Jei per pirmąjį gydymo ciklą pasireiškia sunkus stomatitas (opos burnoje ir (arba) gerklėje), gleivinės uždegimas, viduriavimas, neutropenija (padidėja infekcijų rizika) arba atsiranda neurotoksiškumas, gali atsirasti DPD trūkumas (žr. 2 skyrių „Išpėjimas ir atsargumo priemonės“).

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

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

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

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

Kitas šalutinis poveikis yra toks:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 10) yra:

- sumažėjęs baltųjų ar raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (nustatomas atlikus kraujo tyrimus)
- skysčių netekimas (dehidracija), sumažėjęs kūno svoris
- nemiga, depresija
- galvos skausmas, mieguistumas, galvos svaigimas, sutrikęs odos jautrumas (tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis), pakitęs skonio pojūtis
- akių sudirginimas, sustiprėjęs ašarojimas, akių paraudimas (konjunktyvitas)
- venų uždegimas (tromboflebitas)
- dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys, sloga
- pūslelinė ar kitokia *herpes* viruso sukelta infekcija
- plaučių arba kvėpavimo takų infekcija (pvz., plaučių uždegimas ar bronchitas)
- kraujavimas iš žarnyno, vidurių užkietėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, nevirškinimo pojūtis, pilvo pūtimas, burnos sausmė
- odos bėrimas, plaukų slinkimas (alopecija), odos paraudimas, odos sausmė, niežulys, pakitusi odos spalva, odos lupimasis, odos uždegimas, nagų pakitimai
- sąnarių, galūnių, krūtinės ląstos arba nugaros skausmas
- karščiavimas, galūnių patinimas, negalavimas
- sutrikusi kepenų veikla (nustatoma atlikus kraujo tyrimus) ir padidėjusi bilirubino (kurį išskiria kepenys) koncentracija kraujyje

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 100) yra:

- kraujo infekcija, šlapimo takų infekcija, odos infekcija, nosies ir gerklės infekcija, grybelių sukelta infekcija (įskaitant pasireiškiančią burnos ertmėje), gripas, gastroenteritas, dantų abscesas
- gumbai po oda (lipoma)
- sumažėjęs kraujo ląstelių (įskaitant trombocitus) skaičius, suskystėjęs kraujas (nustatoma atlikus tyrimus)
- alergija
- diabetas, sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, prasta mityba, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje
- sumišimo būklė, panikos priepuolis, prislėgta nuotaika, susilpnėjęs lytinis potraukis
- sutrikusi kalba, sutrikusi atmintis, sutrikusi judesių koordinacija, pusiausvyros sutrikimas, apalpinimas, nervo pažeidimas (neuropatija) ir sutrikęs jautrumas
- neryškus ar susidvejinęs vaizdas
- svaigulys, ausies skausmas
- nereguliarus ir dažnas širdies ritmas (aritmija), krūtinės ląstos skausmas ir širdies priepuolis (infarktas)
- kraujo krešulių susidarymas giliosiose venose, padidėjęs ar sumažėjęs kraujospūdis, karščio pylimas, galūnių šalimas, purpurinės spalvos odos dėmės
- kraujo krešulių susidarymas plaučių venose (plaučių embolija), plaučio subliūškimas, atkosėjimas krauju, astma, dusulys fizinio krūvio metu
- žarnų nepraeinamumas, skysčio susikaupimas pilvo ertmėje, plonosios arba storosios žarnos, skrandžio ar stemplės uždegimas, apatinės pilvo dalies skausmas, diskomforto pojūtis pilve, rėmuo (maisto patekimas iš skrandžio atgal į stemplę – refluksas), tuštinimasis krauju, gelta (odos ir akių pageltimas)
- odos opų ir pūslių susidarymas, odos reakcija į saulės šviesą, delnų paraudimas, veido patinimas ar skausmas

- sąnarių patinimas ar sustingimas, kaulų skausmas, raumenų silpnumas arba sustingimas
- skysčio susikaupimas inkstuose, padažnėjęs šlapinimasis naktį, šlapimo nelaikymas, šlapinimasis krauju, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje (sutrikusios inkstų veiklos požymis)
- neįprastas kraujavimas iš makšties
- patinimas (edema), šiurpulys ir stingulys

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 1 000) yra:

- angioneurozinė edema (patinimas, daugiausia veido, lūpų, liežuvio arba gerklės (ryklės), niežėjimas ir išbėrimas).

Kai kurių iš šių šalutinio poveikio atvejų pasireiškia dažniau, kai kapecitabino vartojama kartu su kitais vaistais vėžiui gydyti. Tokiais atvejais gali pasireikšti toliau išvardytas kitoks šalutinis poveikis:

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 10) yra:

- sumažėjęs natrio, magnio arba kalcio kiekis kraujyje, padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- nervo skausmas
- spengimas ar zvimbimas ausyse, apkurtimas
- venų uždegimas
- žagsėjimas, pakitęs balsas
- skausmas arba pakitęs (sutrikęs) jautumas burnos ertmėje, žandikaulio skausmas
- prakaitavimas, prakaitavimas naktimis
- raumenų spazmas
- apsunkintas šlapinimasis, šlapime nustatomas kraujas ar baltymas
- injekcijos vietos reakcija arba mėlynės susidarymas (sukelia kartu į veną leidžiamas vaistas)

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 pacientui iš 1 000) yra:

- ašarų latako susiaurėjimas ar užakimas (ašarų latako stenozė)
- kepenų nepakankamumas
- dėl uždegimo, pasireiškiantis tulžies sekrecijos sutrikimas ar tulžies nenutekėjimas (cholestazinis hepatitas)
- specifiniai elektrokardiogramos pokyčiai (pailgėjęs QT intervalas)
- tam tikro tipo širdies ritmo sutrikimas (įskaitant skilvelių virpėjimą, *torsade de pointes* ir bradikardiją)
- akies uždegimas, sukeliantis akies skausmą ir galimai regėjimo sutrikimų
- dėl imuninės sistemos ligos išsivystęs odos uždegimas, pasireiškiantis raudonomis žvyneliais padengtomis dėmėmis

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

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Ecansya

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Aluminio/aluminio lizdinė plokštelė.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ecansya sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kapecitabinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg, 300 mg arba 500 mg kapecitabino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tablečių branduolio
Laktozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė (E-5), mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas.
Tablečių apvalkalo
Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės
Hipromeliozė (6cps), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas (E172), talkas.
Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės
Hipromeliozė (6cps), titano dioksidas (E171), talkas.
Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės
Hipromeliozė (6cps), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas, raudonasis geležies oksidas (E172), talkas.
Žr. 2 skyrių „Ecansya sudėtyje yra laktozės“

Ecansya išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ecansya 150 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra šviesiai rausvai oranžinės spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, 11,4 mm ilgio ir 5,3 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „150“, kita – lygi.
Ecansya 300 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra baltos arba balkšvos spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, 14,6 mm ilgio ir 6,7 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „300“, kita – lygi.
Ecansya 500 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvai oranžinės spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, 15,9 mm ilgio ir 8,4 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „500“, kita – lygi.

Ecansya tiekiamas aliuminio/aliuminio arba PVC/PVDC/aliuminio lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 30, 60 arba 120 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą kapecitabino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus mokslinėje literatūroje pateiktus duomenis apie sutrikusią inkstų funkciją, susijusią su padidėjusia uracilo koncentracija kraujyje, dėl kurios gali būti nustatyta klaidinga dihidropirimidono dehidrogenazės (*DPD*) stokos diagnozė ir todėl kapecitabino dozė sumažinama iki nepakankamos, *PRAC* nusprendė, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra kapecitabino, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl kapecitabino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra kapecitabino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai. *CHMP* rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.