

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės

Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.

Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 150 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15,6 mg bevandenės laktozės.

Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje 500 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 52 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės

Šios plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rausvai oranžinės spalvos, abipus išgaubtos, pailgos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra žyma „150“, o kitoje pusėje – „Xeloda“.

Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės

Šios plėvele dengtos tabletės yra rausvai oranžinės spalvos, abipus išgaubtos, pailgos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra žyma „500“, o kitoje pusėje – „Xeloda“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xeloda skirtas:

- pacientų po gaubtinės žarnos III stadijos (Duke C stadijos) vėžio operacijos adjuvantiniam gydymui (žr. 5.1 skyrių).
- metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio gydymui (žr. 5.1 skyrių).
- pirmaeiliam išplitusio skrandžio vėžio gydymui, derinant su platinos 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

Xeloda 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 Xeloda dozė yra 1250 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto ir 1000 mg/m^2 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/m^2 du kartus per parą (rytą ir vakare; t.y., bendra paros dozė – 2500 mg/m^2) 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 $800 - 1000 \text{ mg/m}^2$, skiriant vartoti du kartus per parą be pertraukų – iki 625 mg/m^2 (žr. 5.1 skyrių). Skiriant kartu su irinotekanu, rekomenduojama pradinė dozė yra 800 mg/m^2 du kartus per parą 14 dienų, po kurių daroma 7 dienų pertrauka, derinant su 200 mg/m^2 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/m^2 per vieną valandą sulašinama į veną kas 3 savaites), rekomenduojama pradinė kapecitabino dozė metastazavusiam krūties vėžiui gydyti – po 1250 mg/m^2 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.

Xeloda 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 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	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	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥2,19	2800	2	5	2150	1450

2 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	500 mg	Skiriama dozė (mg)	Skiriama dozė (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Dozavimo pakeitimai gydymo metu

Bendrosios nuorodos

Kapecitabino sukeltą toksiinį poveikį gali pavykti įveikti gydant simptomiškai ir (arba) keičiant dozę (darant gydymo pertrauką arba mažinant dozę). Kartą sumažinus dozę, vėliau jos nereikia didinti. Jei atsiranda toks toksiškas 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 savaitių 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 nenumatyta 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 savaitių ciklais kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kai kapecitabino vartojama 3 savaitių 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 dozę 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-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasitaiko dažniau. Kai pacientų pradinė inkstų funkcija sutrikusi apysunkiai, patartina dozę sumažinti iki 75 % pradinės 1250 mg dozės. Kai pacientų pradinė inkstų funkcija 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-ojo 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-ojo 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-ojo 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-ojo 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

Xeloda tabletes reikia nuryti nepažeistas, užsigeriant vandeniu per 30 minučių po valgymo. Xeloda 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.
- Nustatyta visiška dihidropirimidindehidrogenazės (DPD) stoka (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumo ir žindymo laikotarpis.
- Pacientai, turintys sunkią leukopeniją, neutropeniją arba trombocitopeniją.
- Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi sunkiai.
- Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.).
- Neseniai taikytas arba šiuo metu vykstantis gydymas brivudinu (apie sąveikas žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Jeigu yra kontraindikacijų bet kuriam vaistiniam preparatui, kuris vartojamas kombinuoto gydymo metu, to vaistinio preparato vartoti negalima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dozę apribojantis toksinis poveikis

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

Viduriavimas

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

Dehidracija

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

Plaštakų ir pėdų sindromas

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

2-ojo laipsnio plaštakų ir pėdų sindromas – tai plaštakų ir (arba) pėdų skausminga eritema ir patinimas, ir (arba) nemalonus pojūtis, trikdomas kasdienę paciento veiklą. 3-iojo laipsnio plaštakų ir

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

Toksinis poveikis širdžiai

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

Hipokalcemija arba hiperkalcemija

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

Centrinės ar periferinės nervų sistemos liga

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

Cukrinis diabetas arba sutrikusi elektrolitų pusiausvyra

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

Kumarino darinių poveikis kraujo krešėjimui

Tiriant vaisto ir vienkartinės varfarino dozės sąveiką, nustatyta, kad ryškiai (+ 57 %) padidėjo S-varfarino AUC. Šie duomenys leidžia manyti, kad atsiranda sąveika, kurios metu kapecitabinas tikriausiai inaktyvina citochromo P450 izofermento 2C9 sistemą. Pacientų, kurie tuo pat metu vartoja 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 savaitių 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 vyksti į ligoninę. Reikia imtis visų priemonių, norint išvengti sisteminių infekcijų ir dehidratacijos.

Pablogėjusi kepenų funkcija

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

Pablogėjusi inkstų funkcija

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

Dihidropirimidinidehidrogenazės (DPD) stoka

DPD aktyvumas yra 5-fluorouracilo katabolizmo greitį ribojantis veiksnys (žr. 5.2 skyrių). Dėl to pacientams, kuriems yra DPD stoka, yra padidėjusi su fluoropirimidinais susijusio toksiškumo rizika, įskaitant pvz., stomatitą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, neutropeniją ir toksinį poveikį nervų sistemai.

Su DPD susijęs toksinis poveikis įprastai pasireiškia pirmojo gydymo ciklo metu arba po dozės padidinimo.

Visiška DPD stoka

Visiška DPD stoka yra reta (pasitaiko 0,01 - 0,5 % europidų rasės žmonių). Pacientams, kuriems yra visiška DPD stoka, gyvybei pavojingo arba mirtino toksinio poveikio rizika yra didžiausia, taigi, jų gydyti Xeloda negalima (žr. 4.3 skyrių).

Dalinė DPD stoka

Apytikriai apskaičiuota, kad DPD stokoja apie 3 - 9 % europidų rasės žmonių. Pacientams, kuriems yra dalinė DPD stoka, sunkaus arba galimai pavojingo gyvybei toksinio poveikio pavojus yra didesnis. Reikia apsvarstyti, ar norint sumažinti šį toksinį poveikį nevertėtų paskirti mažesnės dozės. DPD stoka turi būti laikoma rodmeniu, į kurį reikia atsižvelgti kartu su kitomis įprastomis sąlygomis, kada mažinama dozė. Pradinės dozės sumažinimas gali paveikti gydymo veiksmingumą. Nesant sunkaus toksinio poveikio, atidžiai stebint, kitos dozės gali būti padidintos.

DPD stokos tyrimai

Prieš pradedant gydymą Xeloda, rekomenduojama atlikti fenotipo ir (arba) genotipo tyrimus, nepaisant neaiškumų dėl tyrimų prieš pradedant gydymą optimalių metodikų. Reikia atsižvelgti į taikomas klinikoje gydymo gaires.

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).

DPD stokos genotipo apibūdinimas

DPD stokojančius pacientus galima išaiškinti retų *DPYD* geno mutacijų tyrimu, atliktu prieš pradedant gydymą.

Keturi *DPYD* variantai, c.1905+1G>A (dar žinomas kaip *DPYD*2A*), c.1679T>G (*DPYD*13*), c.2846A>T ar c.1236G>A/HapB3, gali nulemti DPD fermentinės veiklos visišką nebuvimą arba jos sumažėjimą. Kiti retai pasitaikantys variantai taip pat gali būti susiję su padidėjusiu sunkaus ar gyvybei pavojingo toksinio poveikio pavojumi.

Yra žinoma, kad tam tikros homozigotinės ir jungtinės heterozigotinės mutacijos *DPYD* geno lokuse (pvz., minėtų keturių variantų deriniai su bent vienu aleliu c.1905+1G>A arba c.1679T>G) sukelia visišką arba beveik visišką DPD fermentinės veiklos nebuvimą.

Pacientams, turintiems tam tikrus heterozigotinius *DPYD* variantus (tarp jų c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ar c.1236G>A/HapB3 variantus), sunkaus toksinio poveikio pavojus gydant fluoropirimidinais yra padidėjęs.

DPYD geno heterozigotinio c.1905+1G>A genotipo dažnis tarp europidų rasės pacientų yra maždaug 1 %, c.2846A>T - 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variantų - 2,6 – 6,3 %, o c.1679T>G - nuo 0,07 iki

0,1 %.

Duomenų apie šių keturių *DPYD* variantų dažnį kitose nei europidų rasė populiacijose yra nedaug. Šiuo metu laikoma, kad minėtų keturių *DPYD* variantų (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ir

c.1236G>A/HapB3) iš Afrikos (afroamerikiečių) arba iš Azijos kilusių pacientų populiacijose faktiškai nėra.

DPD stokos fenotipo apibūdinimas

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

Prieš pradedant gydymą padidėjusi uracilo koncentracija yra susijusi su padidėjusiu toksinio poveikio pavojumi. Nepaisant neaiškumų, susijusių su uracilo koncentracijos slenksčiais, apibrėžiančiais visišką ir dalinę DPD stoką, turi būti laikoma, kad ≥ 16 ng / ml ir < 150 ng / ml uracilo koncentracija kraujyje rodo dalinę DPD stoką ir yra susijusi su padidėjusiu fluoropirimidino toksinio poveikio pavojumi. 150 ng / ml ir didesnė uracilo koncentracija kraujyje turi būti laikoma visiškos DPD stokos rodmeniu ir yra susijusi su gyvybei pavojingo ar mirtino fluoropirimidino 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. Jeigu reikia, būtina pradėti akių sutrikimų gydymą.

Sunkios odos reakcijos

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

Laktozė

Pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Xeloda tablečių negalima sutraiškyti ar supjaustyti. Po paciento ar globėjo ekspozicijos susmulkintomis arba supjaustytomis Xeloda 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 savaičių pertrauką. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios kapecitabino dozės.

Citochromo P-450 2C9 substratai: oficialių 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 jos 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

Buvo 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

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

Interferonas alfa

Kapecitabino vartojant kartu su interferonu alfa-2a (3 MTV/m² per parą) jo DTD buvo 2000 mg/m² per parą, o 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. Gydomo 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 draudžiama.

Žindymas

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

Vaisingumas

Duomenų apie Xeloda poveikį vaisingumui nėra. Į pagrindinius Xeloda 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

Kapecitabinas 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 $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$),

reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), 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 reakcijos, sukaupimas 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	Angioedema (reti)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Anoreksija	Dehidracija, sumažėjęs svoris	Cukrinis diabetas, hipokalemija, sutrikęs apetitas, bloga mityba, hipertrigliceridemija	
<i>Psichikos sutrikimai</i>	-	Nemiga, depresija	Sumišimo būseną, panikos priepuolis, prislėgta nuotaika, susilpnėjęs lytinis potraukis	
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	-	Galvos skausmas, letargija, sąnarių, parestzija, disgeuzija (skonio sutrikimas)	Afazija, pablogėjusi atmintis, ataksija, apalpinimas, sutrikusi kūno pusiausvyra, sutrikęs gebėjimas jausti, periferinė neuropatija	Toksinė leukoencefalopatija (labai reti)

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>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 (reti), 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	
<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)

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>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas**	Bėrimas, alopecija, eritema, odos sausėjimas, niežulys, odos hiperpigmentacija, bėrimas dėmėmis, odos lupimasis, dermatitas, sutrikusi pigmentacija, nagų pažeidimas	Pūslių susidarymas, odos opa, bėrimas, dilgėlinė, fotosensibili reakcija, delnų eritema, pabrinkęs veidas, purpura, odos reakcijos buvusios radioterapijos srityje sindromas	Odos raudonoji vilkligė (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	
<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 popregistoracinio 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	
<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	

Organizmo sistema	Labai dažni <i>Visų laipsnių</i>	Dažni <i>Visų laipsnių</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<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 disestezija, 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 (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 susumuotos pagal didžiausią dažnį, pastebėtą bet kurio pagrindinio kombinuoto tyrimo metu.

Atrinktų 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-osios iki 14-osios 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-osios iki 14-osios dienos, visų laipsnių PPS pastebėtas nuo 22 % iki 30 % pacientų.

14 klinikinių tyrimų duomenų tarpinė analizė parodė, kad pagal įvairias 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, palyginus 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.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai (žr. 4.2 skyrių)

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

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

Lytis

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

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

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Ūminio perdozavimo reiškiniai – tai pykinimas, vėmimas, viduriavimas, gleivinių uždegimas, skrandžio ir žarnų sudirginimas ir jų kraujavimas, taip pat kaulų čiulpų funkcijos slopinimas. Perdozavus 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 – citostatikas (antimetabolitas), ATC kodas – L01B C06

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

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

Gaubtinės bei gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžys

Kapecitabino monoterapija adjuvantiniam sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymui

Vieno daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo, kai gydyti pacientai, sergantys III stadijos (Dukes C) gaubtinės žarnos vėžiu, duomenimis patvirtinta, kad 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 savaičių 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 dienomis kas 28 dienas

24 savaites). Pagal pacientų išgyvenimą iki ligos progresavimo kapecitabino poveikis pagal protokolą gydytoje populiacijoje buvo bent jau tolygus į veną vartoto 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 visas randomizuotas populiacijas 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 (N016968 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 dozę 2 valandų trukmės intraveninės infuzijos būdu skiriant pirmąjį kiekvieno 3 savaitių ciklo dieną) grupę; o 942 pacientai buvo randomizuoti į gydymo 5-FU (skiriamo į veną iš karto) ir leukovorinu grupę. Pirminės numatytų gydyti pacientų (NGP) populiacijos išgyvenamumo be ligos požymių analizės metu nustatyta, kad XELOX yra reikšmingai veiksmingesnis lyginant su 5-FU/LV (rizikos santykis 0,80; 95 % PI: [0,69; 0,93]; $p = 0,0045$). 3 metų išgyvenamumo be ligos požymių dažnis XELOX vartojusiųjų grupėje buvo 71 %, lyginant su 67 % 5-FU/LV grupėje. Antrinės vertinamosios baigties (išgyvenamumo be recidyvo) analizės duomenys patvirtina minėtus rezultatus (XELOX poveikį lyginant su 5-FU/LV, nustatytas rizikos santykis 0,78; 95 % PI: [0,67; 0,92]; $p = 0,0024$). Nustatyta tendencija, kad XELOX poveikyje pailgėja bendrasis išgyvenamumas (rizikos santykis 0,87; 95 % PI: [0,72; 1,05]; $p = 0,1486$), t. y., 13 % sumažėja mirties rizika. 5 metų bendrojo išgyvenamumo dažnis XELOX vartojusiųjų grupėje buvo 78 %, lyginant su 74 % 5-FU/LV grupėje. Veiksmingumo duomenims pagrįsti stebėjimo laikotarpio mediana bendrajam išgyvenamumui buvo 59 mėnesiai, o išgyvenamumui be ligos požymių – 57 mėnesiai. NGP populiacijoje pašalinimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis XELOX derinį vartojusiųjų grupėje (21 %) lyginant su 5-FU/LV monoterapiją vartojusiųjų grupe (9 %).

Kapecitabino monoterapija, kai pacientai serga metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu

Dviejų vienodai suplanuotų, daugiacentrių, randomizuotų bei kontroliuojamų III fazės klinikinių tyrimų (SO14695; SO14796) duomenys patvirtina, kad kapecitabinas vartotinas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiui gydyti. Šių tyrimų metu kapecitabinu (po 1250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, po to darant 1 savaitės pertrauką, t. y., 3 savaitių ciklais) gydyti 603 atsitiktinai parinkti pacientai. 604 pacientai atsitiktinai atrinkti, kad būtų gydomi 5-FU ir leukovorinu (Mayo gydymo schema: 20 mg/m² leukovorino švirkščijama į veną, po to 425 mg/m² 5-FU smūginė dozė į veną 1-5 dienomis 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 lentelėje.

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 1-mą ir 2-ą ciklo dieną kas 2 savaites 5-fluorouracilas į veną švirkšti iš karto (bolius), o po to lašinti 1-mą ir 2-ą ciklo dieną kas 2 savaites
	Leukovorinas	200 mg/m ² į veną per 2 val.	
	5-fluorouracilas	400 mg/m ² į veną iš karto, o po to 600 mg/m ² per 22 val.	
	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 - gerti du kartus per parą 2 savaites (paskui daryti savaitės pertrauką)
	Kapecitabinas	1000 mg/m ² gerti du kartus per parą	
	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 savaites. 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 savaičių 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 schemas 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 KKK 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 dozę 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 KKK veiksmingumo rezultatai

	<i>XELOX + bevacizumabas</i> <i>(ITT: N = 127)</i>	<i>Modifikuota 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>76 %</i>	<i>84 %</i>	
<i>95 % PI</i>	<i>69 – 84 %</i>	<i>77 – 90 %</i>	<i>-</i>
<i>Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana</i>			
<i>ITT</i>	<i>10,4 mėnesio</i>	<i>12,1 mėnesio</i>	<i>0,93</i>
<i>95% PI</i>	<i>9,0 – 12,0</i>	<i>10,8 – 13,2</i>	<i>0,82 – 1,07</i> <i>P = 0,30</i>
<i>Bendrojo išgyvenamumo mediana</i>			
<i>ITT</i>	<i>24,4 mėnesio</i>	<i>25,5 mėnesio</i>	<i>0,90</i>
<i>95 % PI</i>	<i>19,3 – 30,7</i>	<i>21,0 – 31,0</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 antrąją terapiją kapecitabino ir oksaliplatinos deriniu. Šio tyrimo metu 627 metastazavusia gaubtinės ir tiesiosios žarnų karcinoma sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo taikyta pirmaeilė terapija irinotekanu ir fluoropirimidino darinio turinčiu režimu, buvo randomizuoti į grupes, kurių viena buvo gydoma XELOX, kita - FOLFOX-4 režimu. Apie XELOX ir FOLFOX-4 dozavimą (be placebo arba bevacizumabo) žiūrėkite 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 valandas). 156 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti gydyti 5-FU (po 800 mg/m² per parą nepertraukiamos infuzijos būdu 1-5-ąją savaitės dienomis 3 savaites) ir cisplatina (po 80 mg/m² kas 3 savaites, dozę sulašinant per 2 valandas 1-ąją 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, gydymų:

- ECF: epirubicinu (po 50 mg/m² boliuso būdu 1-ąją dieną kas 3 savaites), cisplatina (po 60 mg/m² sulašinant į veną per dvi valandas 1-ąją 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-ąją dieną kas 3 savaites), cisplatina (po 60 mg/m² sulašinant į veną per dvi valandas 1-ąją 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-ąją dieną kas 3 savaites), oksaliplatina (po 130 mg/m² sulašinant į veną per dvi valandas 1-ąją 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-ąją dieną kas 3 savaites), oksaliplatina (po 130 mg/m² sulašinant į veną per dvi valandas 1-ąją 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 vieną valandą kas 3 savaites). 256 pacientai atsitiktinai atrinkti gydyti vien docetakseliu (po 100 mg/m² vaisto, kuris per vieną 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), lyginant 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 Xeloda 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-ąją ir 14-ąją 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 dozė, 14-ąją dieną kapecitabino, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5'-FU ir FBAL didžiausios koncentracijos (C_{max} mkg/ml) plazmoje atitinkamai buvo 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 ir 5,46. Laikas, per kurį susidarė didžiausios koncentracijos (T_{max} valandomis), buvo 1,50, 2,00, 2,00 ir 3,34. AUC_{0-∞} reikšmės mkg•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 albuminais, 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 timidinfosforilazė (ThyPase). Katalizuojančių fermentų aptinkama ne tik navikų audiniuose, bet taip pat ir normaliuose audiniuose, nors ir mažesnėmis koncentracijomis. Vykstant vėlesnei fermentinei kapecitabino biotransformacijai į 5-FU, pastarojo koncentracija navikų audiniuose padidėja. Gaubtinės ir tiesiosios žarnų navikų atveju

didžiausia 5-FU dalis susikaupia naviko stromos ląstelėse. Sergantiems gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu pacientams išgėrus kapecitabino, 5-FU koncentracijos gaubtinės ir tiesiosios žarnų naviko ir gretimuose audiniuose santykis buvo 3,2 (svyravo nuo 0,9 iki 8,0). 5-FU koncentracijos santykis navike ir plazmoje buvo 21,4 (svyravo nuo 3,9 iki 59,9; n = 8), tuo tarpu santykis tarp koncentracijų sveikuose audiniuose ir plazmoje buvo 8,9 (svyravo nuo 3,0 iki 25,8; n = 8). Matuojant timidinfosforilazės aktyvumą nustatyta, kad jis 4 kartus didesnis pirminiame gaubtinės ir tiesiosios žarnų navike nei gretimuose normaliuose audiniuose. Imunohistocheminiais tyrimais nustatyta, kad timidinfosforilazės didžioji dalis aptinkama naviko stromos ląstelėse.

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

Eliminacija

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

Gydymas vaistų deriniu

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

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

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

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

Pacientai, kurių inkstų funkcija pablogėjusi: farmakokinetinio tyrimo duomenimis, kai vėžiu sergančių pacientų inkstų funkcija buvo įvairiai (nuo menko iki ryškaus pablogėjimo) sutrikusi, kreatinino klirenso 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 pacientai: specialių grupių farmakokinetikos analizės duomenimis, kai buvo tiriami įvairaus amžiaus (nuo 27 iki 86 metų) pacientai, tarp jų 234 (46 %) 65 metų ar vyresni, nustatyta, kad amžius 5'-DFUR ir 5-FU farmakokinetikai įtakos neturėjo. FBAL AUC, ilgėjant amžiui, didėjo (kai amžius pailgėjo 20 %, FBAL AUC padidėjo 15 %). Panašu, kad šis padidėjimas susijęs su pakitusia inkstų funkcija.

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

Bevandenė laktozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė (3 mPa.s)

Mikrokristalinė celiuliozė

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas

Geltonasis geležies oksidas

Raudonasis geležies oksidas

Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje originalioje pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC lizdinės plokštelės

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės dydis: 60 plėvele dengtų tablečių (6 lizdinės plokštelės po 10 tablečių).

Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės dydis: 120 plėvele dengtų tablečių (12 lizdinių plokštelių po 10 tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikia laikytis saugių citotoksinių vaistinių preparatų tvarkymo reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/00/163/001

EU/1/00/163/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2001 m. vasario 2 d.

Paskutinio perregistravimo data 2006 m. vasario 9 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, ATSAKINGAS 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, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintoju, atsakingu už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Vokietija

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

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)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės
kapecitabinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra bevandenės laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje originalioje pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/163/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xeloda 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

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės
kapecitabinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės
kapecitabinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Taip pat yra bevandenės laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje originalioje pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/00/163/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

xeloda 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

Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės
kapecitabinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės

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

1. Kas yra Xeloda ir kam jis vartojamas

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

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

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

2. Kas žinotina prieš vartojant Xeloda

Xeloda 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 sunki reakcija,
- 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 (visiška DPD stoka),
- jeigu dabar esate gydoma(s) ar per paskutiniąsias 4 savaites Jus gydė brivudinu, kaip sudedamąją herpes zoster (vėjaraupių ar juostinės pūslelinės) gydymo dalimi.

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xeloda:

- jeigu žinote, kad Jūsų organizmo fermentas dihidropirimidindehidrogenazė (DPD) yra tik iš dalies veiklus,
- jeigu Jūsų šeimos nario organizmo fermentas dihidropirimidindehidrogenazė (DPD) yra neveiklus arba tik iš dalies veiklus,
- 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 pusiausvyrą (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 pusiausvyrą (tyrimų metu nustatoma sutrikusi elektrolitų apykaitos pusiausvyrą),
- 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 būseną, kuri paprastai nepasireiškia kokiais nors sveikatos sutrikimais, kol Jūs nepavartojate tam tikrų vaistų. Jeigu Jums yra DPD stoka, tačiau ji iki šiol nebuvo nustatyta, ir Jūs vartojate Xeloda, 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“ nurodyto sunkaus šalutinio poveikio pavojus yra didesnis. Prieš pradėdami gydymą, rekomenduojama pasitikrinti dėl DPD stokos. Jeigu šis fermentas yra neveiklus, Jums Xeloda vartoti negalima. Jeigu šio fermento aktyvumas yra sumažėjęs (dalinė stoka), gydytojas galėtų paskirti mažesnę dozę. Jeigu DPD stokos tyrimų rezultatas yra neigiamas, sunkus ar gyvybei pavojingas šalutinis poveikis vis tiek gali pasireikšti.

Vaikams ir paaugliams

Xeloda nėra skirtas vaikams ir paaugliams. Neduokite Xeloda vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Xeloda

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 „Xeloda 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, oksaliplatinos, bevacizumabo, cisplatinos, irinotekano),
- vaistų, naudojamų folio rūgšties trūkumui gydyti.

Xeloda vartojimas su maistu ir gėrimais

Xeloda 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, Xeloda vartoti draudžiama.

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

Jeigu esate moteris, kuri galėtų pastoti, gydymo XELODA 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 XELODA metu ir dar 3 mėnesius po paskutiniosios jo dozės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Xeloda sudėtyje yra bevandenės laktozės

Jeigu Jūs sakėte gydytojui, kad netoleruojate cukraus, kreipkitės į gydytoją prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Xeloda sudėtyje yra natrio

Kiekvienoje Xeloda tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Xeloda

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

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

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

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

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

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

Xeloda 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 Xeloda dozę?

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

Jeigu 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 ar skrandžio, kaulų čiulpų slopinimas (sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių skaičius). Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Xeloda

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

Nustojus vartoti Xeloda

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 Xeloda 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,
- **Angioedema**: nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes jums gali prireikti skubios medicininės pagalbos, jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų: dažniausiai veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, dėl kurio sunku nuryti ar kvėpuoti, niežulys ir bėrimai. Tai galėtų būti angioedemos 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.

Jeigu pirmojo gydymo ciklo metu atsiranda sunkus stomatitas (opos burnoje ir (arba) gerklėje), gleivinės uždegimas, viduriavimas, neutropenija (dėl jos padidėja infekcinių ligų pavojus) arba toksinis poveikis nervų sistemai, tai gali būti dėl DPD stokos (žr. 2 skyriuje Ispėjimai 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 Xeloda preparato, labai dažnas šalutinis poveikis, kuris gali atsirasti daugiau negu 1 žmogui iš 10, yra:

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

Šis šalutinis poveikis gali pasunkėti; dėl to svarbu, kad tik pajutę atsiradusį šalutinį poveikį, **visada nedelsdami kreiptumėtės į savo gydytoją**. Jūsų gydytojas gali nurodyti Jums sumažinti dozę ir (arba) laikinai Xeloda 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, alpimas, nervo pažeidimas (neuropatija) ir sutrikęs jutimas,
- 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 – refliuksas), 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 ar 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:

- 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,
- dažniausiai veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, niežulys ir bėrimai (angioedema).

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).

Kai kurie 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, apkurimas,
- venų uždegimas,
- žagsėjimas, pakitęs balsas,
- skausmas arba pakitęs (sutrikęs) jutimas 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).

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 Xeloda

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje originalioje pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

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

Xeloda sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra kapecitabinas.
 - Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.
 - Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tablečių branduolio: bevandenė laktozė, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė (3mPa.s), mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas (žr. skyrių 2. „Xeloda sudėtyje yra bevandenės laktozės ir natrio“).
 - Tabletės plėvelės: hipromeliozė, titano dioksidas, geltonasis ir raudonasis geležies oksidas ir talkas.

Xeloda išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xeloda 150 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rausvai oranžinės spalvos, abipus išgaubta, pailga, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma „150“ ir kitoje pusėje - „Xeloda“.

Kiekvienoje pakuotėje yra 60 plėvele dengtų tablečių (6 lizdinės plokštelės po 10 tablečių).

Xeloda 500 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvai oranžinės spalvos, abipus išgaubta, pailga, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje yra žyma „500“ ir kitoje pusėje - „Xeloda“.

Kiekvienoje pakuotėje yra 120 plėvele dengtų tablečių (12 lizdinių plokštelių po 10 tablečių).

Registruotojas

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vokietija

Gamintojas

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM-mm).

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje
<http://www.emea.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.