

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes
Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes
Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 7 mg laktozes.

Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg kapecitabīna (*capecitabine*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg laktozes.

Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 25 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir gaišas persiku krāsas, iegarenas, abpusēji izliektas, 11,4 mm garas un 5,3 mm platas ar iegravējumu "150" vienā pusē un gludu otru pusi.

Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, abpusēji izliektas, 14,6 mm garas un 6,7 mm platas ar iegravējumu "300" vienā pusē un gludu otru pusi.

Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir persiku krāsas, iegarenas, abpusēji izliektas, 15,9 mm garas un 8,4 mm platas ar iegravējumu "500" vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ecansya ir indicēts:

- adjuvantai terapijai pacientiem pēc III stadijas (C stadijas pēc *Dukes* klasifikācijas) resnās zarnas vēža operācijas (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Ja novēro progresējošu slimību vai pārāk izteiktu toksicitāti, terapija jāpārtrauc. Standarta un mazinātas devas aprēķini atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam *Ecansya* sākuma devām 1250 mg/m² un 1000 mg/m² ir sniegti attiecīgi 1. un 2. tabulā.

Devas

Ieteicamās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Monoterapija

Resnās zarnas, kolorektāls un krūts vēzis

Lietojot monoterapijā, ieteicamā kapecitabīna sākuma deva resnās zarnas vēža adjuvantai terapijai, metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai vai lokāli progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai ir 1250 mg/m², ko lieto divreiz dienā (no rīta un vakarā, kas atbilst kopējai dienas devai 2500 mg/m²) 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums. Adjuvanta terapija pacientiem ar III stadijas resnās zarnas vēzi ieteicama kopumā 6 mēnešus.

Kombinēta terapija

Resnās zarnas, kolorektāls un kuņģa vēzis

Kombinētas terapijas gadījumā kapecitabīna ieteicamā sākuma deva jāsamazina līdz 800 – 1000 mg/m², ja zāles lieto divreiz dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, vai līdz 625 mg/m² divreiz dienā, ja zāles lieto bez pārtraukuma (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar irinotekānu, ieteicamā sākuma deva ir 800 mg/m² divreiz dienā 14 dienas, kam seko septiņu dienu pārtraukums, kombinējot ar 200 mg/m² irinotekāna devu 1. dienā. Bevacizumaba iekļaušana kombinētajā terapijā neietekmē kapecitabīna sākuma devu. Premedikācija, lai uzturētu atbilstošu šķidruma daudzumu organismā un nodrošinātu pretvemšanas efektu, saskaņā ar cisplatīna zāļu aprakstu jābūt pirms cisplatīna lietošanas pacientiem, kas saņem kapecitabīna un cisplatīna kombināciju. Pacientiem, kas saņem kapecitabīna un oksaliplatīna kombināciju, ieteicama premedikācija ar pretvemšanas līdzekļiem saskaņā ar oksaliplatīna zāļu aprakstu. Adjuvanta terapija pacientiem ar III stadijas resnās zarnas vēzi ieteicama 6 mēnešus.

Krūts vēzis

Kombinējot ar docetakselu, ieteicamā kapecitabīna sākuma deva metastātiska krūts vēža ārstēšanai ir 1250 mg/m² divreiz dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, kombinācijā ar docetakselu-75 mg/m² 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem, kas lieto kapecitabīna un docetaksela kombinēto terapiju, saskaņā ar docetaksela zāļu aprakstu pirms docetaksela lietošanas jābūt premedikācija ar perorāliem kortikosteroīdiem, piemēram, deksametazonu.

Ecansya devas aprēķināšana

1. tabula. Standarta un samazinātas devas aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, ja kapecitabīna sākuma deva ir 1250 mg/m²

	Devas līmenis 1250 mg/m ² (divreiz dienā)					
	Pilna deva 1250 mg/m ²	150 mg, 300 mg un/vai 500 mg tablešu skaits lietošanas reizē (katrai lietošanas reizei jābūt no rīta un vakarā)			Samazināta deva (75%) 950 mg/m ²	Samazināta deva (50%) 625 mg/m ²
Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Deva lietošanas reizē (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Deva lietošanas reizē (mg)	Deva lietošanas reizē (mg)
≤ 1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	-	1	5	2150	1450

2. tabula. Standarta un samazinātas devas aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, ja kapecitabīna sākuma deva ir 1000 mg/m²

	Devas līmenis 1000 mg/m ² (divreiz dienā)					
	Pilna deva 1000 mg/m ²	150 mg, 300 mg un/vai 500 mg tablešu skaits lietošanas reizē (katrai lietošanas reizei jābūt no rīta un vakarā)			Samazināta deva (75%) 750 mg/m ²	Samazināta deva (50%) 500 mg/m ²
Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Deva lietošanas reizē (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Deva lietošanas reizē (mg)	Deva lietošanas reizē (mg)
≤ 1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	1	-	3	1300	800
1,79 - 1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Devas pielāgošana terapijas laikā

Vispārēji ieteikumi

Kapecitabīna lietošanas izraisītu toksicitāti var ārstēt ar simptomātisku terapiju un/vai pielāgojot devu (pārtraucot terapiju vai samazinot devu). Ja deva samazināta, to vēlāk nedrīkst palielināt. Tajos toksicitātes gadījumos, kas, pēc ārstējošā ārsta uzskatiem, nav nopietni vai dzīvību apdraudoši, piemēram, alopecija, garšas sajūtas pārmaiņas, nagu pārmaiņas, terapiju var turpināt ar to pašu devu bez tās samazināšanas vai lietošanas pārtraukšanas. Pacienti, kas lieto kapecitabīnu, jāinformē par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt ārstēšanu, ja rodas vidēji smaga vai smaga toksicitāte. Kapecitabīna devas, kas netika lietotas toksicitātes dēļ, neaizstāj. Turpmāk norādīta ieteicamā devas pielāgošana toksicitātes gadījumā.

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

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

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

Hematoloģija

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

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

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

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

Ja citu zāļu lietošana tiek pārtraukta ilgstoši, ārstēšanu ar kapecitabīnu var atsākt, ja ir izpildīti kapecitabīna terapijas atsākšanas priekšnoteikumi.

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

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

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

Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min [*Cockcroft* un *Gault*]) kapecitabīna lietošana ir kontrindicēta. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss 30–50 ml/min) ir palielināta 3. vai 4. pakāpes blakusparādību sastopamība, salīdzinot ar vispārējo populāciju. Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams samazināt sākuma devu līdz 75 % no sākuma devas 1250 mg/m². Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas samazināšana, lietojot sākuma devu 1000 mg/m². Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) sākuma deva nav jāpielāgo. Ja pacientam terapijas laikā rodas 2., 3. vai 4. pakāpes blakusparādības, ieteicama rūpīga novērošana un tūlītēja terapijas pārtraukšana, kā arī turpmākās devas pielāgošana pēc iepriekš 3. tabulā sniegtajiem norādījumiem. Ja aprēķinātais kreatinīna klīrenss ārstēšanas laikā samazinās zem 30 ml/min, Ecansya lietošana ir jāpārtrauc. Šie ieteikumi par devas pielāgošanu nieru darbības traucējumu gadījumā attiecas gan uz monoterapiju, gan kombinēto terapiju (skatīt arī apakšpunktu “Gados vecāki pacienti” tālāk).

Gados vecāki pacienti

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

- Lietojot kombinācijā ar docetakselu, pacientiem ≥ 60 gadu vecumā palielinājās 3. vai 4. pakāpes ar terapiju saistīto blakusparādību un ar terapiju saistīto nopietno blakusparādību sastopamība (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ≥ 60 gadu vecumā ieteicams samazināt kapecitabīna sākuma devu līdz 75 % (950 mg/m² divreiz dienā). Ja ≥ 60 g.v. pacientiem, kuri saņem samazinātu kapecitabīna sākuma devu kombinācijā ar docetakselu, nenovēro toksiskas reakcijas, kapecitabīna devu var piesardzīgi palielināt līdz 1250 mg/m² divreiz dienā.

Pediatriskā populācija

Kapecitabīns nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā lietošana resnās zarnas, kolorektāla, kuņģa un krūts vēža indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Ecansya tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, 30 minūšu laikā pēc maltītes.

Ecansya tabletes nedrīkst sasmalcināt vai sagriezt.

4.3. Kontrindikācijas

- Anamnēzē smagas un neparedzētas reakcijas uz fluorpirimidīna terapiju.
- Paaugstināta jutība pret kapecitabīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai fluoruracilu.
- Zināms dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) pilnīgs deficīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecības un barošanas ar krūti laikā.
- Pacientiem ar smagu leukopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju.
- Pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem.
- Pacientiem ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min).
- Nesen saņemta vai vienlaicīga ārstēšana ar brivudīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu par zāļu

- mijiedarbību).
- Ja ir kontrindikācijas jebkurām kombinācijā lietojamām zālēm, šīs zāles nedrīkst lietot.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Devu ierobežojoša toksicitāte

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

Caureja

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

Dehidratācija

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

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

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

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

Kardiotoksicitāte

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

Hipo- vai hiperkalciēmija

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

Centrālās vai perifēriskās nervu sistēmas slimības

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

Cukura diabēts vai elektrolītu līdzsvara traucējumi

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

Antikoagulācija ar kumarīna atvasinājumu

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar vienas varfarīna devas nozīmēšanu, novēroja būtisku S-varfarīna AUC (+57 %) palielināšanos. Šie rezultāti liecina par mijiedarbību, kuru, iespējams, izraisa kapecitabīns, inhibējot citohroma P450 2C9 izoenzīma sistēmu. Pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem kapecitabīna un perorālo kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantu terapiju, rūpīgi jānovēro antikoagulantu atbildes reakcija (INR vai protrombīna laiks) un attiecīgi jāpielāgo antikoagulanta deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Brivudīns

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

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss $30 - 50 \text{ ml/min}$) ir palielināta 3. un 4. pakāpes blakusparādību sastopamība, salīdzinot ar kopējo populāciju (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts

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

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

Pilnīgs DPD deficīts

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

Daļējs DPD deficīts

Aprēķināts, ka daļējs DPD deficīts skar $3 - 9\%$ eiropiešu rases populācijas. Pacientiem ar daļēju DPD deficītu ir paaugstināts smagas un potenciāli dzīvībai bīstamas toksicitātes attīstības risks. Lai šo toksicitāti ierobežotu, jāapsver samazināta sākuma deva. DPD deficīts jāuzskata par rādītāju, kas

jāņem vērā kopā ar citiem devas samazināšanas standarta pasākumiem. Sākuma devas samazināšana var ietekmēt ārstēšanas efektivitāti. Ja nopietnas toksicitātes nav, turpmākās devas var palielināt, rūpīgi kontrolējot.

DPD deficīta testēšana

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

Nieru darbības traucējumi var izraisīt paaugstinātu uracila līmeni asinīs, kas var būt pamats DPD deficīta kļūdainai diagnosticēšanai pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Kapecitabīns ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

DPD deficīta genotipiskais raksturojums

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

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

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

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

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

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

DPD deficīta fenotipiskais raksturojums

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

Paaugstināta uracila koncentrācija pirms ārstēšanas ir saistīta ar paaugstinātu toksicitātes attīstības risku. Neskatoties uz neskaidrībām par uracila robežvērtībām, kas definē pilnīgu un daļēju DPD deficītu, ir neskaidrības, jāuzskata, ka uracila līmenis asinīs ≥ 16 ng/ml un < 150 ng/ml norāda uz daļēju DPD deficītu un ir saistīts ar paaugstinātu fluorpirimidīna toksicitātes attīstības risku. Uracila līmenis asinīs ≥ 150 ng/ml jāuzskata par norādi uz pilnīgu DPD deficītu, un ir saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīna toksicitātes attīstības risku. Uracila līmenis asinīs piesardzīgi jāinterpretē pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt “DPD deficīta laboratoriska noteikšana” iepriekš tekstā).

Oftalmoloģiskas komplikācijas

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas oftalmoloģiskas komplikācijas, piemēram, keratīts un radzenes bojājumi, it īpaši, ja anamnēzē ir acu bojājumi. Acu bojājumu ārstēšana jāuzsāk atbilstoši klīniskajai nepieciešamībai.

Smagas ādas reakcijas

Ecansya var izraisīt smagas ādas reakcijas, piemēram, Stīvensa–Džonsona sindromu un toksisku

epidermas nekrolīzi. Pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ir smagas ādas reakcijas, Ecansya lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Tā kā šīs zāles kā palīgvielu satur laktozi, šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Ecansya tabletes nedrīkst sasmalcināt vai sagriezt. Ja pacients vai aprūpētājs tiek pakļauts sasmalcinātām vai sagrieztām Ecansya tabletēm, var rasties nevēlamās zāļu blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Mijiedarbība ar citām zālēm

Brivudīns

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

Citohroma P-450 2C9 substrāti

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

Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulant

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

Fenitoīns

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

Folīnskābe/folskābe

Pētījumā par kombinētu kapecitabīna un folīnskābes terapiju noteikts, ka folīnskābei nav nozīmīgas ietekmes uz kapecitabīna un tā metabolītu farmakokinētiku. Taču folīnskābe ietekmē kapecitabīna farmakodinamiku, un tā var pastiprināt kapecitabīna toksicitāti: Kapecitabīna maksimālā panesamā deva (MPD), lietojot kapecitabīnu intermitējošas shēmas veidā monoterapijā, bija 3000 mg/m² dienā, turpretim, lietojot kopā ar folīnskābi (30 mg perorāli 2 reizes dienā), tā bija tikai 2000 mg/m² dienā. Pastiprinātā toksicitāte var būt nozīmīga, mainot terapiju no 5-FU/LV uz kapecitabīnu. Tas var arī attiekties uz folskābes papildterapiju folātu deficīta gadījumā, jo folīnskābe un folskābe ir līdzīgas.

Antacīdie līdzekļi

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

Allopurinols

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

Interferons alfa

Lietojot kopā ar alfa-2a interferonu (3 MSV/m² dienā), kapecitabīna MPD bija 2000 mg/m² dienā, salīdzinot ar 3000 mg/m² dienā, kad kapecitabīns tika lietots monoterapijā.

Staru terapija

Kapecitabīna MPD, lietojot monoterapijā pēc intermitējošas shēmas, ir 3000 mg/m² dienā, bet, lietojot kombinācijā ar staru terapiju taisnās zarnas vēža gadījumā, kapecitabīna MPD ir 2000 mg/m² dienā, izmantojot nepārtraukto shēmu vai lietojot zāles katru dienu no pirmdienas līdz piektdienai 6 nedēļas ilga staru terapijas kursa laikā.

Oksaliplatīns

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

Bevacizumabs

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

Mijiedarbība ar uzturu

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/ kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kapecitabīna vispārējā drošuma profila pamatā ir dati par vairāk nekā 3000 pacientiem, kas ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju vai kapecitabīna kombināciju ar dažādām ķīmijterapijas shēmām daudzu indikāciju gadījumā. Kapecitabīna monoterapijas drošuma profils metastātiska krūts vēža, metastātiska kolorektāla vēža un adjuvantas terapijas resnās zarnas vēža gadījumā ir līdzīgs. Sīkāku informāciju par lieliem pētījumiem, tajā skaitā pētījuma plānojumam un galvenajiem efektivitātes rezultātiem, skatīt 5.1. apakšpunktā.

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

NBP, kuras pētnieks uzskata par iespējami, varbūtēji vai maz iespējami saistītām ar kapecitabīna lietošanu, minētas 4. tabulā kapecitabīna monoterapijas gadījumā un 5. tabulā, lietojot kapecitabīnu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju gadījumā. Turpmāk minētie apzīmējumi lietoti, lai sakārtotu NBP pēc to sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā NBP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Kapecitabīna monoterapija

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

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

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

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

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

** Pamatojas uz pēcregistrācijas pieredzi, pastāvīgs vai smags plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms var izraisīt pirkstu nospiedumu zudumu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Kapecitabīns kombinētajā terapijā

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

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

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

Orgānu sistēma	Ļoti bieži <i>Visas pakāpes</i>	Bieži <i>Visas pakāpes</i>	Reti/ļoti reti (pēcreģistrācijas pieredze)
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	<i>Herpes zoster</i> , urīnceļu infekcija, mutes dobuma kandidoze, augšējo elpceļu infekcija, iesnas, gripa, ⁺ infekcija, mutes herpes	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	⁺ Neitropēnija, ⁺ leikopēnija, ⁺ anēmija, ⁺ neitropēniskais drudzis, trombocitopēnija	Kaulu smadzeņu nomākums, ⁺ febrila neitropēnija	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	-	Paaugstināta jutība	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Pavājināta ēstgriba	Hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipomagnēmija, hipokalciēmija, hiperglikēmija	
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Miega traucējumi, trauksme	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Parestēzija, dizestēzija, perifēra neiropātija, perifēra sensora neiropātija, disgeizija, galvassāpes	Neirotoksicitāte, trīce, neuralģija, paaugstinātas jutības reakcijas, hipoestēzija	
<i>Acu bojājumi</i>	Pastiprināta asarošana	Redzes traucējumi, sausas acis, sāpes acīs, redzes traucējumi, neskaidra redze	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	-	Troksnis ausīs, pavājināta dzirde	
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	-	Priekškambaru mirdzēšana, sirds išēmija/infarkts	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Apakšējo ekstremitāšu tūska, hipertensija, ⁺ embolija un tromboze	Pietvīkums, hipotensija, hipertensīvā krīze, karstuma viļņi, flebīts	
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Rīkles iekaisums, rīkles dizestēzija	Žagas, faringolaringeālas sāpes, disfonija	

Orgānu sistēma	Ļoti bieži <i>Visas pakāpes</i>	Bieži <i>Visas pakāpes</i>	Reti/ļoti reti (pēc reģistrācijas pieredze)
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums, dispepsija	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana, čūlas mutes dobumā, gastrīts, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atvēršanās slimība, sāpes mutē, disfāģija, rektāla asiņošana, sāpes vēdera lejasdaļā, mutes dizestēzija, mutes parestēzija, mutes hipostēzija, nepatīkama sajūta vēderā	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Aknu darbības traucējumi	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Alopēcija, nagu bojājumi	Pārmērīga svīšana, eritematozi izsitumi, nātrene, svīšana naktī	
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs	Žokļa sāpes, muskuļu spazmas, trizms, muskuļu vājums	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	-	Hematūrija, proteinūrija, samazināts kreatinīna nieru klirens, dizūrija	Akūta nieru mazspēja dehidratācijas dēļ (reti)
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Drudzis, vājums, ⁺ letarģija, temperatūras nepanesība	Ģlotādas iekaisums, ekstremitāšu sāpes, sāpes, drebuļi, sāpes krūtīs, gripai līdzīga slimība, ⁺ drudzis, ar infūziju saistīta reakcija, reakcija injekcijas vietā, sāpes infūzijas vietā, sāpes injekcijas vietā	
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	-	Kontūzija	

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

Atsevišķu blakusparādību apraksts

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

Lietojot 1250 mg/m² kapecitabīna divreiz dienā 1. – 14. dienā ik pēc 3 nedēļām, 53 – 60% gadījumu visu pakāpju PPS tika novērots kapecitabīna monoterapijas pētījumos (ietverti resnās zarnas vēža adjuvantas terapijas, metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanas un krūts vēža ārstēšanas pētījumi) un 63% gadījumu tika novērots kapecitabīna/doksetaksa grupā metastātiska krūts vēža ārstēšanā. Lietojot 1000 mg/m² kapecitabīna divreiz dienā 1. – 14. dienā ik pēc 3 nedēļām, 22 – 30% gadījumu

visu pakāpju PPS tika novērots kapecitabīna kombinētā terapijā.

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

Caureja (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Kapecitabīns var izraisīt caureju, kas novērota līdz pat 50% pacientu.

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu, apvienojot visus pētījumus, konstatēja, ka šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar paaugstinātu caurejas rašanās risku: lielāka kapecitabīna sākuma deva (grams), lielāks pētījuma terapijas ilgums (nedēļas), lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem) un sieviešu dzimums. Šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar pazeminātu caurejas rašanās risku: lielāka kumulatīvā kapecitabīna deva ($0,1 \text{ kg}$) un lielāka relatīvās devas intensitāte pirmajās sešās nedēļās.

Kardiotoksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

Encefalopātija

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

Sasmalcinātu vai sagrieztu kapecitabīna tablešu iedarbība

Lietojot sasmalcinātas vai sagrieztas kapecitabīna tabletes, ziņots par šādām blakusparādībām: acu kairinājums, acu pietūkums, izsitumi uz ādas, galvassāpes, parestēzija, caureja, slikta dūša, kuņģa kairinājums un vemšana.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (skatīt 4.2. apakšpunktu)

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

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

Dzimums

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kuri tika ārstēti ar kapecitabīnu, apvienojot visus pētījumus, konstatēja, ka sieviešu dzimums bija statistiski nozīmīgi

saistīts ar paaugstinātu PPS un caurejas rašanās risku un samazinātu neitropēnijas rašanās risku.

Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu)

Drošuma datu analīze pacientiem, kuri ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju (kolorektāls vēzis) un kuriem sākotnēji bija nieru darbības traucējumi, liecināja par palielinātu ar ārstēšanu saistītu 3. un 4. pakāpes blakusparādību sastopamību, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (36% pacientu bez nieru darbības traucējumiem n=268, salīdzinot ar 41% vieglu traucējumu gadījumā n=257 un 54% vidēji smagu traucējumu gadījumā n=59 attiecīgi) (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem biežāk tika samazināta deva (44%), salīdzinot ar 33% un 32% pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem vai bez tiem, un palielinājās agrīnas ārstēšanas pārtraukšanas biežums (21% ārstēšana tika pārtraukta pirmo divu ciklu laikā), salīdzinot ar 8% un 5% pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem vai bez tiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Akūtas pārdozēšanas izpausmes ir slikta dūša, vemšana, caureja, gļotādas iekaisums, kuņģa un zarnu trakta kairinājums un asiņošana un kaulu smadzeņu nomākums.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā jānozīmē standartterapija un palīgpasākumi, lai mazinātu radušās klīniskās izpausmes un novērstu to iespējamās komplikācijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

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

Resnās zarnas un kolorektāls vēzis

Monoterapija ar kapecitabīnu resnās zarnas vēža adjuvantā ārstēšanā

Viena daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma dati pacientiem ar III stadijas (C stadija pēc *Dukes* klasifikācijas) resnās zarnas vēzi apstiprina kapecitabīna lietošanu adjuvantai resnās zarnas vēža pacientu ārstēšanai (XACT pētījums, M66001). Šajā pētījumā 1987 pacienti tika

randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1250 mg/m^2 divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 1 nedēļu ilgs pārtraukums, nozīmējot šādus 3 nedēļu ciklus 24 nedēļas) vai 5-FU un leukovorīnu (Meijo klīnikas shēma: 20 mg/m^2 leukovorīna intravenozi, pēc tam 425 mg/m^2 5-FU intravenozas bolus injekcijas veidā 1. – 5. dienā ik pēc 28 dienām 24 nedēļas). Kapecitabīns bija vismaz līdzvērtīgs intravenozi ievadītam 5-FU/LV attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm protokola populācijā (riska attiecība 0,92; 95% TI 0,80 – 1,06). Visā randomizētajā populācijā kapecitabīna un 5-FU/LV dzīvildzes bez slimības pazīmēm un kopējās dzīvildzes atšķirības testā konstatēja riska attiecību attiecīgi 0,88 (95% TI 0,77 – 1,01; $p = 0,068$) un 0,86 (95% TI 0,74 – 1,01; $p = 0,060$). Vidējais novērošanas ilgums analīzes veikšanas brīdī bija 6,9 gadi. Iepriekš plānotā daudzfaktoru Cox analīzē tika pierādīts kapecitabīna pārkums, salīdzinot ar 5-FU/LV bolus injekciju. Iekļaušanai modelī statistiskās analīzes plānā sākotnēji tika izraudzīti šādi faktori: vecums, laiks no operācijas līdz randomizācijai, dzimums, CEA līmenis pētījuma sākumā, limfmezglu stāvoklis pētījuma sākumā un valsts. Visā randomizētajā populācijā kapecitabīnam tika pierādīts pārkums, salīdzinot ar 5FU/LV, attiecībā uz dzīvildzi bez slimības pazīmēm (riska attiecība 0,849; 95% TI 0,739 – 0,976; $p = 0,0212$), kā arī attiecībā uz kopējo dzīvildzi (riska attiecība 0,828; 95% TI 0,705 – 0,971; $p = 0,0203$).

Kombinēta terapija resnās zarnas vēža adjuvantā ārstēšanā

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

Kapecitabīna monoterapija metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

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

Kombinēta terapija metastātiska kolorektāla vēža pirmās izvēles terapijā

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

bevacizumabs un FOLFOX-4 plus bevacizumabs. Informāciju par ārstēšanas shēmām skatīt 6. tabulā.

6. tabula. Ārstēšanas shēmas pētījumā NO16966 (mCRC)

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

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

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

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

			(97,5% TI)
Rādītājs: dzīvildze bez slimības progresēšanas			
PPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Rādītājs: kopējā dzīvildze			
PPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

Randomizēta, kontrolēta III fāzes pētījumā (CAIRO) pētīja kapecitabīna lietošanu pirmās izvēles terapijā 1000 mg/m² lielā sākumdevā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 820 pacientus randomizēja, lai saņemtu vai nu secīgu ārstēšanu (n=410), vai kombinētu ārstēšanu (n=410). Secīgā ārstēšana ietvēra pirmās izvēles terapiju ar kapecitabīnu (1250 mg/m² divreiz dienā 14 dienas), otrās izvēles terapiju ar irinotekānu (350 mg/m² 1. dienā) un trešās izvēles terapiju ar kapecitabīnu (1000 mg/m² divreiz dienā 14 dienas) un oksaliplatīnu (130 mg/m² 1. dienā). Kombinētā ārstēšana ietvēra pirmās izvēles terapiju ar kapecitabīnu (1000 mg/m² divreiz dienā 14 dienas) kombinācijā ar irinotekānu (250 mg/m² 1. dienā) (XELIRI) un otrās izvēles terapiju ar kapecitabīnu (1000 mg/m² divreiz dienā 14 dienas) plus oksaliplatīns (130 mg/m² 1. dienā). Visi ārstēšanas cikli tika nozīmēti ar 3 nedēļu intervālu. Pirmās izvēles terapijā dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna terapijai paredzēto pacientu populācijā bija 5,8 mēneši (95% TI 5,1 – 6,2 mēneši) kapecitabīna monoterapijas gadījumā un 7,8 mēneši (95% TI 7,0 – 8,3 mēneši; p=0,0002) XELIRI gadījumā. Taču tas bija saistīts ar paaugstinātu kuņģa-zarnu trakta toksicitātes un neitropēnijas sastopamību pirmās izvēles terapijas laikā ar XELIRI (26 % un 11% attiecīgi XELIRI un pirmās izvēles kapecitabīna terapijas gadījumā).

XELIRI salīdzināja ar 5-FU un irinotekāna kombināciju (FOLFIRI) trijos randomizētos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi. XELIRI terapijas shēmas ietvēra kapecitabīnu 1000 mg/m² divreiz dienā no 1. līdz 14. dienai triju nedēļu ciklā kombinācijā ar irinotekānu 250 mg/m² 1. dienā. Lielākajā pētījumā (BICC-C) pacienti bija randomizēti, lai saņemtu vai nu atklāti FOLFIRI (n = 144), bolus 5-FU (mIFL) (n = 145), vai XELIRI (n = 141), un papildus randomizēti, lai saņemtu dubultmaskētu ārstēšanu ar celekoksibu vai placebo. Mediānā PFS bija 7,6 mēneši FOLFIRI lietotājiem, 5,9 mēneši mIFL lietotājiem (p = 0,004), salīdzinot ar FOLFIRI un 5,8 mēneši XELIRI lietotājiem (p = 0,015). Mediānā OS bija 23,1 mēnesis FOLFIRI, 17,6 mēneši mIFL (p = 0,09) un 18,9 mēneši XELIRI lietotājiem (p = 0,27). Ar XELIRI ārstētajiem pacientiem bija stipra kuņģa-zarnu trakta toksicitāte, salīdzinot ar FOLFIRI lietotājiem (caureja 48 % un 14 % attiecīgi XELIRI un FOLFIRI lietotāju).

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

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

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

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

Randomizētā klīniskā pētījumā (Souglakos et al, 2012), kurā salīdzināja FOLFIRI + bevacizumaba un

XELIRI + bevacizumaba lietošanu, iegūtie dati neliecināja par ievērojamu PFS vai OS atšķirību starp dažādām grupām. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu FOLFIRI + bevacizumabu (A grupa, n=167) vai XELIRI + bevacizumabu (B grupa, n=166). B grupā XELIRI shēmā izmantoja kapecitabīnu 1000 mg/m² divreiz dienā 14 dienas + irinotekānu 250 mg/m² 1. dienā. FOLFIRI-Bev un XELIRI-Bev grupā mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) bija attiecīgi 10,0 un 8,9 mēneši (p = 0,64), kopējā dzīvildze – 25,7 un 27,5 mēneši (p = 0,55), un atbildes reakcijas rādītāji – 45,5 % un 39,8 % (p = 0,32). Ar XELIRI + bevacizumabu ārstētajiem pacientiem ziņots par nozīmīgi lielāku caurejas, febrīlas neitropēnijas un plaukstu-pēdu ādas reakciju sastopamību nekā ar FOLFIRI + bevacizumabu ārstētajiem pacientiem, nozīmīgi palielinoties terapijas aizkavēšanās, devas samazināšanas un ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaitam.

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta II fāzes pētījuma (AIO KRK 0604) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu pacientu ar metastātisku kolorektālu vēzi pirmās izvēles terapijā, 800 mg/m² sākuma devā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu un bevacizumabu. 120 pacienti tika randomizēti modificētas XELIRI shēmas un kapecitabīna (800 mg/m² divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), irinotekāna (200 mg/m² 30 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) un bevacizumaba (7,5 mg/kg 30–90 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) saņemšanai; 127 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu ārstēšanu ar kapecitabīnu (1000 mg/m² divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), oksaliplatīnu (130 mg/m² 2 stundas ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) un bevacizumabu (7,5 mg/kg 30–90 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām). Pēc vidēji 26,2 mēnešu ilgas pētījuma populācijas novērošanas atbildes reakcija uz ārstēšanu norādīta turpmāk.

8. tabula. AIO KRK pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti

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

Kombinēta ārstēšana metastātiska kolorektāla vēža otrās izvēles terapijā

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

9. tabula. NO16967 pētījuma līdzvērtības analīzes galvenie efektivitātes rezultāti

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

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

Progresējošs kuņģa vēzis

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniska pētījuma dati pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi apliecina kapecitabīna lietošanu progresējoša kuņģa vēža (ML17032) pirmās izvēles terapijā. Šajā pētījumā 160 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1000 mg/m² divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 7 dienu pārtraukuma periods) un cisplatīnu (80 mg/m² 2 stundu ilgas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Kopumā 156 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar 5-FU (800 mg/m² dienā ilgstošas infūzijas veidā 1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām) un cisplatīnu (80 mg/m² 2 stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā, ik pēc 3 nedēļām). Kapecitabīns kombinācijā ar cisplatīnu attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas bija līdzvērtīgs 5-FU kombinācijā ar cisplatīnu protokola analīzē (riskā attiecība 0,81; 95% TI 0,63 – 1,04). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas mediāna bija 5,6 mēneši (kapecitabīns + cisplatīns), salīdzinot ar 5,0 mēnešiem (5-FU + cisplatīns). Dzīvildzes (kopējās dzīvildzes) riska attiecība bija līdzīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas riska attiecībai (riskā attiecība 0,85; 95% TI 0,64 – 1,13). Dzīvildzes mediāna bija 10,5 mēneši (kapecitabīns + cisplatīns), salīdzinot ar 9,3 mēnešiem (5-FU + cisplatīns).

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

- ECF: epirubicīns (50 mg/m² bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m² divu stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un 5-FU (200 mg/m² dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā);
- ECX: epirubicīns (50 mg/m² bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m² divu stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m² divreiz dienā nepārtraukti);
- EOF: epirubicīns (50 mg/m² bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m² 2 stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un 5-FU (200 mg/m² dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā);
- EOX: epirubicīns (50 mg/m² bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m² 2 stundu ilgas infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m² divreiz dienā nepārtraukti).

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

Kapecitabīns ir lietots arī kombinācijā ar oksaliplatīnu progresējoša kuņģa vēža ārstēšanai. Kapecitabīna monoterapijas pētījumi liecina, ka kapecitabīns ir aktīvs progresējoša kuņģa vēža gadījumā.

Resnās zarnas, kolorektāls un progresējošs kuņģa vēzis: metaanalīze

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

Krūts vēzis

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

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

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

Divi daudzcentru II fāzes klīnisko pētījumu dati pamato kapecitabīna lietošanu monoterapijā to pacientu ārstēšanai, kuriem bija neveiksmīga taksānu terapija un antraciklīnu saturoša ķīmijterapija vai kuriem nav indicēta turpmāka antraciklīna terapija. Šajos pētījumos kopumā 236 pacienti saņēma kapecitabīnu (1250 mg/m^2 divreiz dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums). Kopējais objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (pētnieku vērtējums) bija 20 % (pirmais pētījums) un 25 % (otrais pētījums). Laika mediāna līdz slimības progresēšanai bija 93 un 98 dienas. Dzīvildzes mediāna bija 384 un 373 dienas.

Visas indikācijas

14 klīnisko pētījumu metaanalīzē, izmantojot vairāk nekā 4700 pacientu datus, kas tika ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju vai kapecitabīnu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju dēļ (resnās zarnas, kolorektāls, kuņģa un krūts vēzis), tika pierādīts, ka kapecitabīnu lietojošiem pacientiem, kuriem radās plaukstu – pēdu sindroms (PPS), bija ilgāka kopējā dzīvildze,

salīdzinot ar pacientiem, kuriem neradās PPS: kopējās dzīvildzes mediāna 1100 dienas (95% TI 1007; 1200) salīdzinājumā ar 691 dienu (95% TI 638; 754) ar riska attiecību 0,61 (95% TI 0,56; 0,66).

Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kapecitabīna farmakokinētika vērtēta devas robežās no 502 līdz 3514 mg/m² dienā. 1. un 14. dienā noteiktie kapecitabīna, 5'-dezoksi-5-fluorcitidīna (5'-DFCR) un 5'-dezoksi-5-fluoruridīna (5'-DFUR) farmakokinētiskie rādītāji bija līdzīgi. 14. dienā 5-FU AUC bija par 30–35 % lielāks. Kapecitabīna devas samazināšana vairāk nekā proporcionāli devai samazina 5-FU sistēmisko iedarbību aktīvā metabolīta nelineārās farmakokinētikas dēļ.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas kapecitabīns ātri un plaši uzsūcas, kam seko ekstensīva pārveidošanās par metabolītiem 5'-DFCR un 5'-DFUR. Lietošana kopā ar uzturu samazina kapecitabīna uzsūkšanās ātrumu, bet tas tikai nedaudz ietekmē 5'-DFUR AUC un nākamā metabolīta 5-FU AUC. Lietojot 1250 mg/m² kapecitabīna devu pēc ēdienreizes 14. dienā, kapecitabīna, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU un FBAL maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max} , µg/ml) bija attiecīgi 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 un 5,46. Laiks, kurā tika sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā (T_{max} , stundas) bija 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 un 3,34. AUC_{0-∞} līmenis bija 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 un 36,3 µg•h/ml.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

5-fluoruracils (FU) enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) ietekmē tālāk katabolizējas par ievērojami mazāk toksisko dihidro-5-fluoruracilu (FUH₂). Dihidopirimidināze sašķelš pirimidīna gredzenu, iegūstot 5-fluor-ureidopropionskābi (FUPA). Rezultātā β-ureido-propionāze sašķelš FUPA par α-fluor-β-alanīnu (FBAL), kas izdalās ar urīnu. Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitāte ir ātrumu ierobežojošs solis. DPD deficīts var palielināt kapecitabīna toksiskumu (skatīt 4.3 un 4.4. apakšpunktu).

Eliminācija

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

Kombinēta terapija

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

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Pēc 505 pacientu ar kolorektālu vēzi ārstēšanas, lietojot 1250 mg/m² kapecitabīna divreiz dienā, tika analizēta populācijas farmakokinētika. Dzimumam, sākotnēji esošām vai neesošām aknu metastāzēm, funkcionālam stāvoklim pēc Karnovska, kopējā bilirubīna, seruma albumīna, ALAT un AsAT koncentrācijai nebija statistiski nozīmīga ietekme uz 5'-DFUR, 5-FU un FBAL farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi metastāžu dēļ

Atbilstoši farmakokinētikas pētījumam vēža pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, kas radušies metastāžu dēļ, šiem pacientiem var palielināties kapecitabīna bioloģiskā pieejamība un 5-FU ietekme, salīdzinot ar pacientiem bez aknu bojājuma. Dati par farmakokinētiku pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu vēža pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta kreatinīna klīrensa ietekme uz nepārveidotu zāļu un 5-FU farmakokinētiku. Tika noteikts, ka kreatinīna klīrenss ietekmē 5'-DFUR sistēmisko iedarbību (kreatinīna klīrensam samazinoties par 50 %, AUC palielinās par 35 %) un FBAL sistēmisko iedarbību (kreatinīna klīrensam samazinoties par 50 %, AUC palielinās par 114 %). FBAL ir metabolīts, kam nepiemīt antiproliferatīva iedarbība.

Gados vecāki pacienti

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

Etniskie faktori

Pēc kapecitabīna perorālas nozīmēšanas devā 825 mg/m² divreiz dienā 14 dienas japāņu izcelsmes pacientiem (n=18) kapecitabīna $C_{\max}$ bija par 36 % zemāks un AUC bija par 24 % zemāks nekā baltās rases pacientiem (n=22). Japāņu izcelsmes pacientiem bija par 25 % zemāks FBAL $C_{\max}$ un par 34 % zemāks FBAL AUC nekā baltās rases pacientiem. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma. Citu metabolītu (5'-DFUR, 5'-DFUR un 5'-FU) iedarbības būtiskas atšķirības neparādījās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem un pelēm kapecitabīna perorāla lietošana katru dienu izraisīja fluorpirimidīniem raksturīgu toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu, limfātisko un asinsrades sistēmu. Šī toksicitāte bija atgriezeniska. Lietojot kapecitabīnu, tika novērota toksiska ietekme uz ādu, kam bija raksturīgas deģeneratīvas/regresīvas pārmaiņas. Kapecitabīns neizraisīja toksisku ietekmi uz aknām un CNS. *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem pēc intravenozas ievadīšanas (100 mg/kg) tika novērota kardiovaskulāra toksicitāte (piemēram, PR un QT intervālu pagarināšanās), taču to neizraisīja atkārtota perorālu devu lietošana (1379 mg/m² dienā).

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

Fertilitātes standartpētījumos peļu mātītēm, lietojot kapecitabīnu, novēroja fertilitātes traucējumus; šī ietekme izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Papildus 13 nedēļu ilgā pētījumā novēroja atrofisku un deģeneratīvu pārmaiņu rašanos peļu tēviņu dzimumorgānos; šīs izpausmes izzuda pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktoze

Mikrokristāliskā celuloze (E460)

Kroskarmelozes nātrija sāls

Hipromeloze (E-5)

Magnija stearāts

Tabletes apvalks

- *Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes*

Hipromeloze (6cps)

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

- *Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes*

Hipromeloze (6pcs)

Talks

Titāna dioksīds (E171)

- *Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes*

Hipromeloze (6pcs)

Talks

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Alumīnija/alumīnija blisteri

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

PVH/PVdH/alumīnija blisteri

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija vai PVH/PVDH/alumīnija blisteri, kas vienā blisterī satur 10 apvalkotās tabletes. Katrs iepakojums satur 30, 60 vai 120 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Jāievēro atbilstošas procedūras par drošu rīkošanos ar citotoksiskām zālēm.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes

- *Alumīnija/alumīnija blisteri*

30 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/001

60 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/002

120 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/003

- *PVH/PVdH/alumīnija blisteri*

30 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/004

60 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/005

120 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes

- *Alumīnija/alumīnija blisteri*

30 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/007

60 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/008

120 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/009

- *PVH/PVdH/alumīnija blisteri*

30 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/010

60 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/011

120 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes

- *Alumīnija/alumīnija blisteri*

30 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/013

60 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/014

120 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/015

- *PVH/PVdH/alumīnija blisteri*

30 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/016

60 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/017

120 apvalkotās tabletes: EU/1/12/763/018

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 20. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 9. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes

capecitabine

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

Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

PVH/PVdH/alumīnija blisteriem
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Alumīnija/alumīnija blisteri

EU/1/12/763/001 30 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/002 60 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/003 120 apvalkotās tabletes

PVH/PVdH/alumīnija blisteri

EU/1/12/763/004 30 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/005 60 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/006 120 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ecansya 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes

multilingvāli blisteri

Ecansya 150 mg tabletes

capecitabine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes

capecitabine

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

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg kapecitabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

PVH/PVdH/alumīnija blisteriem
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Alumīnija/alumīnija blisteri

EU/1/12/763/007 30 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/008 60 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/009 120 apvalkotās tabletes

PVH/PVdH/alumīnija blisteri

EU/1/12/763/010 30 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/011 60 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/012 120 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ecansya 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes

multilingvāli blisteri

Ecansya 300 mg tabletes

capecitabine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes

capecitabine

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

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

60 apvalkotās tabletes

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

PVH/PVdH/alumīnija blisteriem
Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Alumīnija/alumīnija blisteri

EU/1/12/763/013 30 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/014 60 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/015 120 apvalkotās tabletes

PVH/PVdH/alumīnija blisteri

EU/1/12/763/016 30 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/017 60 apvalkotās tabletes

EU/1/12/763/018 120 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ecansya 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes

multilingvāli blisteri

Ecansya 500 mg tabletes

capecitabine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

KRKA

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes

Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes

Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes

capecitabine

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Ecansya un kādam nolūkam tās lieto

Ecansya pieder zāļu grupai, ko sauc par „citostatiskām zālēm” un kas pārtrauc vēža šūnu augšanu. Ecansya satur kapecitabīnu, kas pats par sevi nav citostatiskas zāles. Tikai pēc uzsūkšanās organismā tas pārveidojas par aktīvām pretvēža zālēm (vairāk audzēja audos, nekā veselos audos).

Ecansya lieto resnās zarnas, taisnās zarnas, kuņģa vai krūts vēža ārstēšanai.

Turklāt Ecansya lieto, lai novērstu jauna resnās zarnas vēža rašanos pēc pilnīgas audzēja izoperēšanas.

Ecansya var lietot atsevišķi vai kombinācijā ar citām zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Ecansya lietošanas

Nelietojiet Ecansya šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret kapecitabīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Jums jāziņo ārstam, ja zināt, ka Jums ir alerģija vai paaugstinātas jutības reakcija pret šīm zālēm;
- ja Jums iepriekš radušās smagas reakcijas pēc fluorpirimidīnu grupas zāļu (pretvēža līdzekļu, piemēram, fluoruracila) lietošanas;
- ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir ļoti mazs leukocītu vai trombocītu skaits asinīs (leikopēnija, neitropēnija vai trombocitopēnija);
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs zināt, ka Jums nav enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes (ir pilnīgs DPD deficīts);
- ja Jūs pašlaik tiekat vai esat bijis ārstēts pēdējās 4 nedēļās ar brīvdīnu *herpes zoster* (vējbaku vai jostas rozes) terapijas ietvaros.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ecansya lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja ir zināms, ka Jums ir daļējs enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums;
- ja Jums ir ģimenes loceklis, kuram ir enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) daļējs vai pilnīgs deficīts;

- ja Jums ir aknu vai nieru slimība;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirdsdarbības traucējumi (piemēram, neregulāra sirdsdarbība) vai fiziskas piepūles un sirds apasiņošanas traucējumu izraisītas sāpes krūtīs, žoklī vai mugurā;
- ja Jums ir smadzeņu slimība (piemēram, vēzis ir izplatījies galvas smadzenēs) vai nerva bojājums (neiropātija);
- ja Jums ir kalcija līdzsvara traucējumi organismā (var atklāt asins analīzēs);
- ja Jums ir cukura diabēts;
- ja izteikta slikta dūša un vemšana traucē Jums uzņemt ūdeni un uzturu;
- ja Jums ir caureja;
- ja Jums jau ir vai rodas organisma atūdeņošanās (dehidratācija);
- ja Jums ir jonu līdzsvara traucējumi asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi, ko var atklāt asins analīzēs);
- ja Jums ir bijuši acu bojājumi, jo Jums var būt nepieciešama acu papildus novērošana;
- ja Jums ir smaga ādas reakcija.

DPD deficīts

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

Bērni un pusaudži

Ecansya lietošana bērniem un pusaudžiem nav indicēta. Nedodiet Ecansya bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Ecansya

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

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

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

Jums arī jāievēro īpaša piesardzība, ja lietojat šādas zāles:

- zāles podagras ārstēšanai (allopurinolu);
- asinis šķidrinošas zāles (kumarīnu, varfarīnu);
- zāles krampju lēkmju vai trīces ārstēšanai (fenitoīnu);
- alfa interferonu,
- staru terapiju un dažas zāles vēža ārstēšanai (folīnskābi, oksaliplatīnu, bevacizumabu, cisplatīnu, irinotekānu),
- zāles folskābes deficīta ārstēšanai.

Ecansya kopā ar uzturu un dzērienu

Jums jālieto Ecansya ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēdienreizes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat lietot Ecansya, ja esat grūtniece vai Jums ir aizdomas par to.

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

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

Ja esat pacients vīrietis un Jūsu partneri sievietē var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Ecansya un 3 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcija.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ecansya var izraisīt reiboni, slikto dūšu vai nogurumu. Tādēļ iespējams, ka Ecansya varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Ecansya satur bezūdens laktozi

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

3. Kā lietot Ecansya

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

Kapecitabīnu drīkst nozīmēt tikai ārsts, kuram ir pretvēža zāļu lietošanas pieredze.

Ārsts parakstīs tādu devu un lietošanas shēmu, kas ir piemērota Jums. Ecansya devu nosaka atbilstoši Jūsu ķermeņa virsmas laukumam. To aprēķina, izmantojot Jūsu augumu un ķermeņa masu. Parastā deva pieaugušajiem ir 1250 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz dienā (no rīta un vakarā). Tālāk sniegti divi piemēri: cilvēkam, kura ķermeņa masa ir 64 kg un augums 1,64 m, ķermeņa virsmas laukums ir 1,7 m² un viņam jālieto 4 tabletes pa 500 mg un 1 tablete pa 150 mg divreiz dienā. Cilvēkam, kura ķermeņa masa ir 80 kg un augums 1,80 m, ķermeņa virsmas laukums ir 2,00 m², un viņam jālieto 5 tabletes pa 500 mg divreiz dienā.

Ārsts Jums pastāstīs, kāda deva, kādā veidā un cik ilgi Jums jālieto.

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

- Lietojiet tabletes no **rīta un vakarā**, kā noteicis Jūsu ārsts.
- Lietojiet tabletes **30 minūšu laikā pēc ēdienreizes** (brokastīm un vakariņām) **un norijiet veselas kopā ar ūdeni. Nesasmalciniet un negrieziet tabletes. Ja Jūs nevarat norīt veselas Ecansya tabletes, pastāstiet par to veselības aprūpes speciālistam.**
- Svarīgi, lai Jūs lietotu visas zāles atbilstoši ārsta norādījumiem.

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

Lietojot kombinācijā ar citām zālēm, deva pieaugušiem parasti ir mazāka nekā 1250 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, un Jums var būt nepieciešams lietot tabletes citādākos laika periodos (piemēram, katru dienu, bez pārtraukuma perioda).

Ja esat lietojis Ecansya vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis daudz vairāk Ecansya, nekā noteikts, pirms nākamās devas lietošanas pēc iespējas drīzāk sazinieties ar savu ārstu.

Ja esat lietojis daudz vairāk kapecitabīna nekā noteikts, Jums var rasties šādas blakusparādības: slikta dūša vai vemšana, caureja, zarnu vai mutes dobuma iekaisums vai čūla, zarnu vai kuņģa sāpes vai asiņošana, nomākta kaula smadzeņu darbība (samazināts noteikta veida asins šūnu skaits). Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties paziņojiet par to savam ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Ecansya

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

Ja pārtraucat lietot Ecansya

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

- **caureja**: ja, salīdzinot ar parasto vēdera izeju, tās biežums ir palielinājusies par vismaz 4 reizēm dienā vai Jums rodas caureja naktī;
- **vemšana**: ja 24 stundu laikā Jums rodas vemšana vairāk nekā vienu reizi;
- **slikta dūša**: ja Jums pazūd ēstgriba un ik dienas apēstais pārtikas daudzums ir daudz mazāks, nekā parasti;
- **stomatīts**: ja mutes dobumā un/vai rīklē Jums rodas sāpes, apsārtums, pietūkums vai čūlas;
- **plaukstu un pēdu ādas reakcija**: ja Jums rodas plaukstu un/vai pēdu sāpes, pietūkums, apsārtums vai tirpšana;
- **drudzis**: ja Jūsu ķermeņa temperatūra ir 38°C vai vairāk;
- **infekcija**: ja Jums rodas baktēriju, vīrusu vai citu mikroorganismu izraisītas infekcijas izpausmes;
- **sāpes krūtīs**: ja Jums rodas sāpes krūškurvja centrā, sevišķi tad, ja tās rodas fiziskas slodzes laikā;
- **Sīvensa-Džonsona sindroms**: ja Jums rodas sāpīgi sarkani vai purpurkrāsas izsitumi kas izplatās, un pūšļi un/vai cita veida bojājumi parādās uz gļotādām (piemēram, mutes dobumā un uz lūpām), it īpaši, ja Jums iepriekš ir bijusi jutība pret gaismu, elpceļu infekcijas (piemēram, bronhīts) un/vai drudzis;
- **DPD deficīts**: ja ir zināms, ka Jums ir DPD deficīts, ir paaugstināts risks, ka Jums varētu akūti un agrīni rasties toksicitāte un smagas, dzīvībai bīstamas vai letālas Ecansya blakusparādības (piemēram, stomatīts, gļotādas iekaisums, caureja, neitropēnija un neirotoksicitāte);
- **Angioedēma**: ja novērojat kādu no turpmāk minētajiem simptomiem, nekavējoties vēršieties pēc medicīniskas palīdzības, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība: galvenokārt sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, nieze un izsitumi. Tās var būt angioedēmas pazīmes.

Atklājot šīs blakusparādības agrīni, tās parasti mazinās 2 - 3 dienu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Taču tad, ja šīs blakusparādības neizzūd, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Ārsts var norādīt Jums atsākt zāļu lietošanu, lietojot mazāku to devu.

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

Plaukstu un pēdu ādas reakcija var izraisīt pirkstu nospiedumu zudumu, kas varētu traucēt Jūsu identificēšanu, skanējot pirkstu nospiedumus.

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

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

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

Citas blakusparādības ir šādas.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) var būt:

- samazināts balto vai sarkano asins šūnu skaits (atklāj asins analīzēs);
- organisma atūdeņošanās (dehidratācija), ķermeņa masas samazināšanās;
- bezmiegs, depresija;
- galvassāpes, miegainība, reibonis, patoloģiskas sajūtas ādā (nejūtība vai tirpšana), garšas sajūtas izmaiņas;
- acu kairinājums, pastiprināta asarošana, acu apsārtums (konjunktivīts);
- vēnu iekaisums (tromboflebīts);
- elpas trūkums, deguna asiņošana, klepus, iesnas;
- aukstumpumpas vai citas *herpes* infekcijas;
- plaušu vai elpošanas sistēmas infekcijas (piemēram, pneimonija vai bronhīts);
- zarnu asiņošana, aizcietējums, sāpes vēdera augšdaļā, gremošanas traucējumi, gāzu uzkrāšanās (meteorisms), sausa mute;
- izsitumi uz ādas, matu izkrišana (alopēcija), ādas apsārtums, sausa āda, nieze, ādas krāsas izmaiņas, ādas lobīšanās, ādas iekaisums, nagu bojājumi;
- sāpes locītavās vai ekstremitātēs, krūtīs vai mugurā;
- drudzis, ekstremitāšu pietūkums, slikta pašsajūta;
- aknu darbības traucējumi (atklāj asins analīzēs) un paaugstināts bilirubīna (izvada caur aknām) līmenis asinīs.

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

- asins infekcija, urīnceļu infekcija, ādas infekcija, deguna un rīkles infekcija, sēnīšinfekcijas (tai skaitā mutes dobumā), gripa, gastroenterīts, zoba abscess;
- mezgls zem ādas (lipoma);
- samazināts asins šūnu, tai skaitā trombocītu, skaits, asins „sašķidrināšanās” (atklāj asins analīzēs);
- alerģija;
- cukura diabēts, pazemināts kālija līmenis asinīs, malnutrīcija, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs;
- apjukums, panikas lēkmes, nomākts garastāvoklis, samazināta dzimumtieksme;
- runas traucējumi, atmiņas traucējumi, kustību koordinācijas zudums, līdzsvara traucējumi, ģībšana, nerva bojājums (neiropātija) un jušanas traucējumi;
- neskaidra redze vai dubultošanās;
- vertigo, ausu sāpes;
- neregulāra sirdsdarbība un sirdsklauves (aritmija), sāpes krūtīs un sirdslēkme (miokarda infarkts);
- asins trombs dziļajās vēnās, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, karstuma viļņi, aukstas rokas un kājas (ekstremitātes), purpurkrāsas plankumi uz ādas;
- asins trombi plaušu vēnās (plaušu embolija), plaušas kolapss, asins atklepošana, astma, elpas trūkums fiziskas piepūles laikā;
- zarnas nosprostojums, šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, tievās vai resnās zarnas, kuņģa vai barības vada iekaisums, sāpes vēdera apakšdaļā, diskomforta sajūta vēderā, grēmas (pārtikas atvilkšanās no kuņģa), asinis fecēs;
- dzelte (āda un acu baltumi kļūst dzelteni);
- čūlas un pūšļi uz ādas, ādas reakcija pret saules gaismu, plauktu apsārtums, sejas pietūkums vai sāpes;
- locītavu pietūkums vai stīvums, kaulu sāpes, muskuļu vājums vai stīvums;
- šķidruma uzkrāšanās nierēs, biežāka urinēšana nakts laikā, urīna nesaturēšana, asinis urīnā, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (nieru disfunkcijas izpausme);

- neparasta asiņošana no maksts;
- pietūkums (tūska), drudzis un drebuļi.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem) var būt:

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

Dažas no šīm blakusparādībām rodas biežāk, ja kapecitabīnu lieto kopā ar citām zālēm vēža ārstēšanai. Citas šādos apstākļos radušās blakusparādības ir norādītas turpmāk.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) var būt:

- pazemināts nātrija, magnija vai kalcija līmenis asinīs, paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- nerva sāpes;
- dzīvēšana vai trokšņi ausīs (tinnīts), dzirdes zudums;
- vēnas iekaisums;
- žagas, balss izmaiņas;
- sāpes vai sajūtu izmaiņa/patoloģiskas sajūtas mutes dobumā, žokļa sāpes;
- svīšana, svīšana naktī;
- muskuļu spazmas;
- apgrūtināta urinēšana, asinis vai olbaltumvielas urīnā;
- asinsizplūdums vai reakcija injekcijas vietā (izraisa ar injekciju vienlaikus ievadītas zāles).

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem) var būt:

- asaru kanāla sašaurināšanās vai nosprostošanās (asaru kanāla stenoze);
- aknu mazspēja;
- iekaisums, kas izraisa žults izvadīšanas disfunkciju vai nosprostošumu (holestātisks hepatīts);
- specifiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (QT intervāla pagarināšanās);
- noteikta veida aritmija (arī kambaru fibrilācija, *torsade de pointes* un bradikardija);
- acu iekaisums, kas izraisa sāpes un, iespējams, redzes traucējumus;
- ādas iekaisums, kas imūnās sistēmas darbības traucējumu dēļ izraisa sarkanus zvīņainus plankumus uz ādas.

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Ecansya

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Alumīnija/alumīnija blisteriem

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

PVH/PVdH/alumīnija blisteriem

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ecansya satur

- Aktīvā viela ir kapecitabīns. Katra apvalkotā tablete satur 150 mg, 300 mg vai 500 mg kapecitabīna (*capecitabine*)
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir:
Tabletes kodols
Laktoze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze (E-5), mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts.
Tabletes apvalks
Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes
Hipromeloze (6cps), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks.
Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes
Hipromeloze, titāna dioksīds (E171), talks.
Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes:
Hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks.
Skatīt 2. punktu „Ecansya satur laktozi”.

Ecansya ārējais izskats un iepakojums

Ecansya 150 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir gaišas persiku krāsas, iegarenas, abpusēji izliektas, 11,4 mm garas un 5,3 mm platas ar iegravējumu "150" vienā pusē un gludu otru pusi.
Ecansya 300 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir baltas vai gandrīz baltas, iegarenas, abpusēji izliektas, 14,6 mm garas un 6,7 mm platas ar iegravējumu "300" vienā pusē un gludu otru pusi.
Ecansya 500 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir persiku krāsas, iegarenas, abpusēji izliektas, 15,9 mm garas un 8,4 mm platas ar iegravējumu "500" vienā pusē un gludu otru pusi.

Ecansya ir pieejams blisteros (alumīnija/alumīnija vai PVH/PVDH/alumīnija), kas satur 30, 60 vai 120 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.

Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.

Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par kapecitabīna periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus, kas liecina, ka nieru darbības traucējumi ir saistīti ar paaugstinātu uracila līmeni asinīs, kas var būt maldīgas DPD deficīta diagnozes un līdz ar to nepietiekamas kapecitabīna devas lietošanas pamats, *PRAC* secinājusi, ka veicami attiecīgi grozījumi kapecitabīnu saturošu zāļu informācijā.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par kapecitabīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo(-ās) vielu(-as) kapecitabīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.