

**IPIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes.

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes

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

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes

Katra 150 mg apvalkotā tablete satur 15,6 mg bezūdens laktozes.

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes

Katra 500 mg apvalkotā tablete satur 52 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir gaišas persiku krāsas, abpusēji izliektas, iegarenas formas tabletes ar atzīmi „150” uz vienas puses un „Xeloda” uz otras.

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotās tabletes ir persiku krāsas, abpusēji izliektas, iegarenas formas tabletes ar atzīmi „500” uz vienas puses un „Xeloda” uz otras.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xeloda ir indicēts:

- adjuvantai terapijai pacientiem pēc 3. stadijas (C stadijas pēc *Dukes*) 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) lokalizēta progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas. Iepriekšējā terapijas shēmā pacientam jābūt saņēmušam antraciklīnu;
- kā monoterapija lokalizēta progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai pēc neveiksmīgas ķīmijterapijas ar taksāniem un antraciklīnu saturošām ķīmijterapijas shēmām vai pacientiem, kam nav indicēta turpmāka antraciklīna terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Xeloda 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 Xeloda sākumdevām 1250 mg/m² un 1000 mg/m² ir sniegti attiecīgi 1. un 2. tabulās.

Devas

Ieteicamās devas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Monoterapija

Resnās zarnas, kolorektāls un krūts vēzis

Lietojot monoterapijā, ieteicamā kapecitabīna sākumdeva 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 sākumdeva 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 sākumdeva ir 800 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas, kam seko septiņu dienu pārtraukums, kombinējot ar 200 mg/m² irinotekāna devu 1. dienā. Bevacizumaba iekļaušana kombinētajā terapijā neietekmē kapecitabīna sākumdevu. Premedikāciju, lai uzturētu atbilstošu šķidruma daudzumu organismā un nodrošinātu pretvemšanas efektu, saskaņā ar cisplatīna zāļu aprakstu jāsāk 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. Adjuvantu terapiju pacientiem ar III stadijas resnās zarnas vēzi ieteicams veikt 6 mēnešus.

Krūts vēzis

Kombinējot ar docetakselu, ieteicamā kapecitabīna sākumdeva metastazējoša krūts vēža ārstēšanai ir 1250 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, kombinācijā ar docetakselu 75 mg/m² 1 stundu ilgas i. v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem, kas lieto kapecitabīna un docetaksela kombinēto terapiju, pirms docetaksela lietošanas jāsāk premedikācija ar perorāliem kortikosteroīdiem, piemēram, deksametazonu, saskaņā ar docetaksela zāļu aprakstu.

Xeloda devas aprēķināšana

1. tabula. Standarta un mazinātas devas aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, ja kapecitabīna sākumdeva ir 1250 mg/m²

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

2. tabula. Standarta un mazinātas devas aprēķināšana atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam, ja kapecitabīna sākumdeva ir 1000 mg/m²

	Devas līmenis 1000 mg/m ² (divreiz dienā)				
	Pilna deva 1000 mg/m ²	150 mg tablešu skaits un/vai 500 mg tabletes uz lietošanas reizi (katrai lietošanas reizei jābūt no rīta un vakarā)		Mazināta deva (75%) 750 mg/m ²	Mazināta deva (50%) 500 mg/m ²
Ķermeņa virsmas laukums (m ²)	Deva uz lietošanas reizi (mg)	150 mg	500 mg	Deva uz lietošanas reizi (mg)	Deva uz lietošanas reizi (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 - 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 - 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 - 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 - 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 - 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 - 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥2,19	2300	2	4	1750	1100

Devas pielāgošana terapijas laikā

Vispārēji ieteikumi

Kapecitabīna lietošanas izraisītu toksicitāti var ārstēt ar simptomātisku terapiju un/vai pielāgojot devu (pārtraucot terapiju vai mazinot devu). Ja deva mazināta, to tuvākā laikā nedrīkst palielināt. Tajos toksicitātes gadījumos, kas, pēc ārstējošā ārsta uzskatiem, nav nopietni vai dzīvību apdraudoši,

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

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

Toksicitātes pakāpes*	Devas maiņa ārstēšanas kursa laikā	Devas pielāgošana jaunam ciklam/devai (% no sākumdevas)
• 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 atzīst par pacientam nepieciešamu 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 (KNVI KPG) vispārējiem toksicitātes kritērijiem (1. versija) vai Vēža terapijas vērtēšanas programmas vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE), ASV Nacionālais Vēža institūts, 4.0 versija. Par plaukstu-pēdu sindromu un hiperbilirubinēmiju skatīt 4.4. apakšpunktu.

Hematoloģija

Ar kapecitabīnu nedrīkst ārstēt pacientus, kam 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 otra līdzekļa 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 specifiskām populācijām.

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 kapecitabīna un atbilstoši attiecīgajam citu zāļu aprakstam.

Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagas pakāpes 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 palielināts 3. vai 4. pakāpes blakusparādību rašanās biežums, salīdzinot ar vispārējo populāciju. Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams mazināt sākumdevu līdz 75 % no sākumdevas 1250 mg/m². Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas samazināšana, lietojot sākumdevu 1000 mg/m². Pacientiem ar vieglas pakāpes nieru darbības traucējumiem (sākotnējais kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) sākumdeva 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 sniegtiem norādījumiem. Ja aprēķinātais kreatinīna klīrenss ārstēšanas laikā samazinās zem 30 ml/min., Xeloda lietošana ir jāpārtrauc. Šie ieteikumi par devas pielāgošanu nieru bojājuma gadījumā attiecas gan uz monoterapiju, gan kombinēto terapiju (skatīt arī apakšpunktu “Gados vecāki pacienti” tālāk).

Gados vecāki pacienti

Kapecitabīna monoterapijas laikā sākumdeva nav jāpielāgo. Tomēr pacientiem ≥ 60 gadu vecumā daudz biežāk radās 3. vai 4. pakāpes blakusparādības, salīdzinot ar gados jaunākiem pacientiem. Lietojot kapecitabīnu kombinācijā ar citiem līdzekļiem, 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 pieauga 3. vai 4. pakāpes ar terapiju saistīto blakusparādību un ar terapiju saistīto nopietno blakusparādību biežums (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem ≥ 60 gadu vecumā ieteicams samazināt kapecitabīna sākumdevu līdz 75 % (950 mg/m² divas reizes dienā). Ja ≥ 60 g.v. pacientiem, kas saņem samazinātu kapecitabīna sākumdevu kombinācijā ar docetakselu, nenovēro toksiskas reakcijas, kapecitabīna devu var piesardzīgi palielināt līdz 1250 mg/m² divas reizes dienā.

Pediatriskā populācija

Pediatriskajā populācijā kapecitabīna lietošana resnās zarnas, kolorektāla, kuņģa un krūts vēža indikāciju gadījumos nav paredzēta.

Lietošanas veids

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

Xeloda tabletes nedrīkst saspīest vai sagriezt.

4.3. Kontrindikācijas

- Anamnēzē smagas un neparedzētas reakcijas pret fluorpirimidīna terapiju.
- Paaugstināta jutība pret kapecitabīnu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai fluoruracilu.
- Zināms pilnīgs dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) 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

Devas lielumu ierobežojoša toksicitāte

Devas lielumu ierobežojoša toksicitāte izpaužas ar caureju, sāpēm vēderā, sliktu dūšu, stomatītu un plaukstu-pēdu sindromu (plaukstu un pēdu ādas reakciju, palmāri-plantāru eritrodizestēziju). Lielākā daļa blakusparādību ir pārejošas un to gadījumā terapija nav jāpārtrauc, lai gan var būt jāatceļ vai jāmazina 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 KNVI KTK 2. pakāpes caurejai raksturīga biežāka vēdera izeja (4 – 6 reizes dienā) vai nakts laikā; 3. pakāpes caurejai – biežāka vēdera izeja (līdz 7–9 reizēm dienā) vai nesaturēšana un uztura uzsūkšanās traucējumi. 4. pakāpes caurejai raksturīga biežāka vēdera izeja (≥ 10 reizēm dienā) vai masīva asinis saturoša caureja, vai nepieciešama parenterāla adjuvanta terapija. Atbilstoši nepieciešamībai ir jāsamazina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dehidratācija

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

Plaukstu – pēdu sindroms

Plaukstu – pēdu sindroms (ko sauc arī par plaukstu-pēdu ādas reakciju vai palmāri - plantāru eritrodizestēziju, vai ķīmijterapijas izraisītu pirkstu galu eritēmu). 1. pakāpes plaukstu – pēdu sindromu raksturo plaukstu un/vai pēdu nejutīgums, dizestēzija/parestēzija, kņudēšana, nesāpīgs pietūkums vai apsārtums un/vai diskomforts, kas netraucē pacienta parastās darbības. 2. pakāpi raksturo plaukstu un/vai pēdu sāpīgs apsārtums un pietūkums un/vai diskomforts, kas traucē pacienta ikdienas darbības.

3. pakāpi raksturo plaukstu un/vai pēdu mitrā zvīņošanās, čūlošanās, pūšļu veidošanās un stipras sāpes un/vai izteikts diskomforts, kas izraisa pacienta darba vai ikdienas darbību veikšanas nespēju. Persistējošs vai smags plaukstu – pēdu sindroms (2. pakāpe vai augstāka) var novest pie pirkstu nospiedumu zuduma, kas varētu ietekmēt pacienta identificēšanu. Ja rodas pēdu un plaukstu sindroma 2. vai 3. pakāpe, kapecitabīna terapija jāpārtrauc, līdz 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 nav ieteicama simptomātiskai vai sekundāri profilaktiskai plaukstu-pēdu sindroma ārstēšanai, jo publicēti ziņojumi, ka tas var samazināt cisplatīna efektivitāti. Iegūti pierādījumi, ka deksapantenols ir efektīvs plaukstu-pēdu sindroma profilakses līdzeklis ar Xeloda ārstētiem pacientiem.

Kardiotoksicitāte

Fluorpirimidīna terapija izraisa kardiotoksiskas izpausmes, tostarp miokarda infarktu, stenokardiju, aritmijas, kardiogēnu šoku, pēkšņu nāvi un elektrokardiogrāfiskas pārmaiņas (tostarp ļoti retus QT intervāla pagarināšanās gadījumus). Šīs nevēlamās blakusparādības biežāk var rasties pacientiem ar koronāro sirds slimību anamnēzē. Pacientiem, kas lietoja kapecitabīnu, ziņots par sirds ritma traucējumiem (tostarp kambaru fibrilāciju, *torsades de pointes* un bradikardiju), stenokardiju, miokarda infarktu, sirds mazspēju un kardiomiopātiju. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kam 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, kam anamnēzē ir hipo- vai hiperkalciēmija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Centrālās vai perifēriskās nervu sistēmas slimības

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

Cukura diabēts vai elektrolītu līdzsvara traucējumi

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

Antikoagulācija ar kumarīna atvasinājumu

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

Brivudīns

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

Aknu darbības traucējumi

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

Nieru darbības traucējumi

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

Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficīts

DPD aktivitāte nosaka 5-fluorouracila katabolisma ātrumu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem ar DPD deficītu ir paaugstināts ar fluorpirimidīniem saistītas toksicitātes, tostarp stomatīta, caurejas, gļotādas iekaisuma, neitropēnijas un neitrotoksicitātes, risks.

Ar DPD deficītu saistītā toksicitāte parasti rodas terapijas pirmā cikla laikā vai pēc devas palielināšanas.

Pilnīgs DPD deficīts

Pilnīgs DPD deficīts ir sastopams reti (0,01-0,5 % baltās rases pārstāvju). Pacienti ar pilnīgu DPD deficītu ir augsts dzīvībai bīstamas vai letālas toksicitātes risks, un šādiem pacientiem Xeloda lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Daļējs DPD deficīts

Daļēja DPD deficīta aprēķinātā sastopamība baltās rases pārstāvju populācijā ir 3-9 %. Pacienti ar daļēju DPD deficītu ir augstāks smagas un dzīvībai iespējami bīstamas toksicitātes risks. Šīs toksicitātes ierobežošanai jāapsver sākumdevas samazināšana. DPD deficīts ir jāuzskata par tādu parametru, kas jāņem vērā kopā ar citiem parastajiem devas samazināšanas pasākumiem. Sākotnējās devas samazināšana var ietekmēt terapijas efektivitāti. Ja nopietna toksicitāte nerodas, turpmākās devas var palielināt, pacientu rūpīgi novērojot.

DPD deficīta laboratoriska noteikšana

Neraugoties uz neskaidrībām par to, kāda ir labākā metodoloģija pārbaužu veikšanai pirms terapijas, pirms Xeloda lietošanas sākšanas ieteicams veikt fenotipa un/vai genotipa testus. 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 kontraindicēts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

DPD deficīta genotipiska raksturošana

Retu mutāciju laboratoriska noteikšana *DPYD* gēnā pirms terapijas sākuma var identificēt pacientus ar DPD deficītu.

DPD enzīma aktivitātes pilnīgu zudumu vai samazināšanos var izraisīt četri *DPYD* varianti: c.1905+1G>A [saukts arī par *DPYD*2A*], c.1679T>G [*DPYD*13*], c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3. Arī citi reti sastopamie varianti var būt saistīti ar lielāku smagas vai dzīvībai bīstamas toksicitātes risku.

Ir zināms, ka pilnīgu vai gandrīz pilnīgu DPD enzīma aktivitātes trūkumu izraisa noteiktas homozigotiskas un saliktas heterozigotiskas mutācijas *DPYD* gēna lokusā (piemēram, iepriekšminēto četru variantu kombinācijas, ja vismaz viena alēle ir c.1905+1G>A vai c.1679T>G).

Pacienti ar noteiktiem heterozigotiskiem *DPYD* variantiem (tostarp c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3 variantiem) fluorpirimidīnu lietošana ir saistīta ar lielāku smagas toksicitātes risku.

Baltās rases pārstāvju populācijā heterozigotiska c.1905+1G>A genotipa biežums *DPYD* gēnā ir aptuveni 1 %, c.2846A>T variantā biežums – 1,1 %, c.1236G>A/HapB3 variantā biežums – 2,6-6,3 %, bet c.1679T>G variantā biežums ir 0,07-0,1 %.

Dati par šo četru *DPYD* variantu biežumu ārpus baltās rases pārstāvju populācijas ir ierobežoti. Pašlaik uzskata, ka šie četri *DPYD* varianti (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T un c.1236G>A/HapB3) Āfrikas (afroamerikāņu) vai Āzijas izcelsmes populācijās praktiski nav sastopami.

DPD deficīta fenotipiska raksturošana

DPD deficīta fenotipiskai raksturošanai ieteicamais izmeklējums ir DPD endogēnā substrāta uracila (U) asins līmeņa noteikšana plazmā pirms terapijas.

Paaugstināta uracila koncentrācija pirms terapijas saistīta ar lielāku toksicitātes risku. Neraugoties uz neskaidrībām par pilnīgam un daļējam DPD deficītam atbilstošajām uracila līmeņa robežvērtībām, jāuzskata, ka uracila līmenis asinīs ≥ 16 ng/ml līdz < 150 ng/ml norāda uz daļēju DPD deficītu un ir saistīts ar lielāku fluorpirimidīnu toksicitātes risku. Uracila līmenis asinīs ≥ 150 ng/ml uzskatāms par

pilnīga DPD deficīta indikatoru un ir saistīts ar dzīvībai bīstamas vai letālas fluorpirimidīnu toksicitātes 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, kā piemēram keratīts un radzenes bojājumi, it īpaši, ja anamnēzē ir acu bojājumi. Acu bojājumu ārstēšana jāveic klīniski izvērtējot gadījumu.

Smagas ādas reakcijas

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

Laktoze

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

Nātrijs

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

Xeloda tabletes nedrīkst saspīest vai sagriezt. Ja pacients vai aprūpētājs nonāk saskarē ar saspīestām vai sagrieztām kapecitabīna tabletēm var parādīties nevēlamas 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 mijiedarbības pētījumi par kapecitabīnu un citiem CYP 2C9 substrātiem, izņemot varfarīnu, nav veikti. Lietojot kapecitabīnu vienlaikus ar 2C9 substrātiem (piemēram, fenitoīnu), jāievēro piesardzība. Skatīt arī informāciju par mijiedarbību ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantiem turpmāk un 4.4. apakšpunktā.

Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti

Pacientiem, kas lietoja kapecitabīnu vienlaikus ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantiem, piemēram, varfarīnu un fenprokumonu, novēroja pārmainītus asinsreces raksturlielumus 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, ārstējot ar kapecitabīnu, S-varfarīna AUC palielinājās par 57 % ar INR paaugstināšanos līdz 91 %. Tā kā R-varfarīna metabolisms netika ietekmēts, šie rezultāti liecina, ka kapecitabīns nomāc izozīmu 2C9, bet neietekmē izozīmus 1A2 un 3A4. Pacientiem, kas vienlaikus ar kapecitabīnu lieto kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantus, regulāri jāpārbauda, vai nav pārmainīti asinsreces raksturlielumi (PL vai INR), un attiecīgi jāpielāgo antikoagulantu deva.

Fenitoīns

Lietojot vienlaikus ar kapecitabīnu, atsevišķos gadījumos novērota fenitoīna koncentrācijas palielināšanās plazmā, kas rada fenitoīna intoksikācijas simptomus. Pacienti, kas lieto fenitoīnu vienlaikus ar kapecitabīnu, regulāri jāpārbauda, vai nav palielināta 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 Xeloda 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. Tā var būt nozīmīga, veicot arī folskābes papildterapiju folātu deficīta gadījumā, jo folīnskābe un folskābe ir līdzīgas.

Antacīdie līdzekļi

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

Allopurinols

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

Alfa interferons

Lietojot kopā ar alfa-2a interferonu (3 MSV/m² dienā), Xeloda 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 preparātu katru dienu no pirmdienas līdz piektdienai 6 nedēļas ilga staru terapijas kursa laikā.

Oksaliplatīns

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

Bevacizumabs

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

Mijiedarbība ar uzturu

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

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

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kapecitabīns nokļūst mātes pienā. 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 zīdaiņi, 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 Xeloda ietekmi uz fertilitāti. Xeloda pivotālajos pētījumos tika iekļautas sievietes fertīlā vecumā un vīrieši, bet tikai tad, ja viņi piekrita visa pētījuma garumā un pietiekami ilgi pēc pētījuma beigām izmantot pieņemamu kontracepcijas metodi.

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Apkopojums par drošuma profilu

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, tostarp pētījuma plānojumiem un galvenajiem efektivitātes rezultātiem, skatīt 5.1. apakšpunktā.

Visbiežāk novērotās un/vai klīniski nozīmīgās ar ārstēšanu saistītās nevēlamās zāļu blakusparādības (NBP) bija kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi (īpaši caureja, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, stomatīts), plauktu-pēdu sindroms (palmāri-plantāra eritrodizestēzija), nespēks, astēnija, anoreksija, kardiotoxiskitāte, 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 nenoīmīgi saistītām ar kapecitabīna lietošanu, minētas 4. tabulā Xeloda monoterapijas gadījumā un 5. tabulā kapecitabīna kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām daudzu indikāciju gadījumā. Turpmāk minētie apzīmējumi lietoti, lai sakārtotu NBP pēc to sastopamības biežuma: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ 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 apkopotā analīze. NBP pievienota attiecīgajai biežuma grupai atbilstoši kopējai sastopamībai pēc apkopotām analīzēm.

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 (pēcreģistrācijas pieredze)
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	Herpes vīrusinfekcija, 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,	

Orgānu sistēma	Ļoti bieži <i>Visas pakāpes</i>	Bieži <i>Visas pakāpes</i>	Retāk <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3.-4. pakāpes) vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>	Reti/ļoti reti (pēcreģistrācijas pieredze)
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Bezmiegs, depresija	Apjukuma stāvoklis, panikas lēkme, depresīvs garastāvoklis, samazināta dzimumtieksme	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	-	Galvassāpes, letarģija, reibonis, parestēzija, garšas traucējumi	Afāzija, atmiņas traucējumi, ataksija, sinkope, līdzsvara traucējumi, jušanas traucējumi, perifēra neiropātija	Toksiska leikoencefalopātija (ļoti reti)
<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 splaušana, astma, elpas trūkums slodzes laikā	

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>(pēcreģistrācijas pieredze)</i>
<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 nosprostošanās, ascīts, enterīts, gastrīts, disfāģija, sāpes vēdera lejasdaļā, ezofagīts, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāla atvēršanas 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)
<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	

Orgānu sistēma	Ļoti bieži <i>Visas pakāpes</i>	Bieži <i>Visas pakāpes</i>	Retāk <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3.-4. pakāpes) vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>	Reti/ļoti reti (pēcreģistrācijas pieredze)
<i>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	

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

Kapecitabīns kombinētajā terapijā

5. tabulā 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 lielākam 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 kapecitabīna kombinētā terapijā, atbilst NBP, kas novērotas kapecitabīna monoterapijā vai monoterapijā ar kombinētas terapijas zālēm (literatūrā un/vai atbilstošā zāļu aprakstā).

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

5. tabula. Kopsavilkums par NBP, kas novērotas ar kapecitabīnu kombinētā ārstēšanā pacientiem 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, +neitropēnisk drudzis, trombocitopēnija	Kaulu smadzeņu nomākums, +febrila neitropēnija	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	-	Paaugstināta jutība	
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Pavājināta ēstgriba	Hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipomagniemija, hipokalcēmija, hiperglikēmija	
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Miega traucējumi, trauksme	
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Parestēzija, disestēzija, perifēra neiropātija, perifēra sensora neiropātija, disgeizija, galvassāpes	Neirotoksicitāte, trīce, neiralģija, paaugstinātas jutības reakcijas, hipoestēzija	
<i>Acu bojājumi</i>	Pastiprināta asarošana	Redzes traucējumi, sausas acis, sāpes acīs, redzes traucējumi, redzes miglošanās	
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	-	Troksnis ausīs, pavājināta dzirde	
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	-	Priekškambaru mirdzēšana, sirds išēmija/infarkts	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Apakšējo ekstremitāšu tūska, hipertensija, +embolija un tromboze	Pietvīkums, hipotensija, hipertensīvā krīze, karstuma viļņi, flebīts	
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurya 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 atvēršanas slimība, sāpes mutē, rīšanas grūtības, rektāla asiņošana, sāpes vēdera lejasdaļā, mutes disestēzija, 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, trisms, muskuļu vājums	
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	-	Hematūrija, proteinūrija, samazināts kreatinīna nieru klīrenss, dizūrija	Akūta nieru mazspēja dehidratācijas dēļ (reti)
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, vājums, ⁺ letarģija, temperatūras nepanesība	Glūstādas iekaisums, ekstremitātes 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 (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

un 63% gadījumu tika novērots kapecitabīna/doksetaksa grupā metastātiska krūts vēža ārstēšanā. Lietojot 1000 mg/m² kapecitabīna divas reizes dienā 1. – 14. dienā ik pēc 3 nedēļām, 22 – 30% gadījumu tika novērots visu pakāpju PPS kapecitabīna kombinētā terapijā.

14 klīnisko pētījumu meta-analīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, 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 PPS (visu pakāpju) radās 2066 (43%) pacientiem pēc vidēji 239 [95% TI 201, 288] dienām pēc ārstēšanas ar kapecitabīnu sākšanas. Apkopojot visus pētījumus, šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar palielinātu PPS rašanās risku: lielāka kapecitabīna sākumdeva (grams), mazāka kumulatīvā kapecitabīna deva (0,1*kg), lielāka relatīvās devas intensitāte pirmajās sešās nedēļās, lielāks pētījuma terapijas ilgums (nedēļas), lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem), sieviešu dzimums un labi ECOG rādītāji sākumā (0 salīdzinot ar ≥1).

Caureja (skatīt 4.4. apakšpunktu)

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

14 klīnisko pētījumu meta-analīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kas tika ārstēti ar kapecitabīnu, apkopojot visus pētījumus, tika pierādīts, ka šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar palielinātu caurejas rašanās risku: lielāka kapecitabīna sākumdeva (grams), lielāks pētījuma terapijas ilgums (nedēļas), lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem), un sieviešu dzimums. Šādas kovariantes bija statistiski nozīmīgi saistītas ar samazinātu caurejas rašanās risku: lielāka kumulatīvā kapecitabīna deva (0,1*kg) un lielāka relatīvās devas intensitāte pirmajās sešās nedēļās.

Kardiotoksicitāte (skatīt 4.4 apakšpunktu)

Papildu 4. un 5. tabulā minētām NBP šādas NBP, kuru sastopamība 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, apkopotām analīzēm (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 apkopotām analīzēm par klīnisko drošuma datiem 7 klīniskos pētījumos, encefalopātija tika saistīta arī ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu ar biežumu mazāku par 0,1%.

Saskare ar saspiestām vai sagrieztām kapecitabīna tabletēm

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (skatīt 4.2. apakšpunktu)

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

14 klīnisko pētījumu meta-analīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kas tika ārstēti ar kapecitabīnu, apkopojot visus pētījumus, tika pierādīts, ka lielāks vecums (palielinoties par 10 gadiem) bija statistiski nozīmīgi saistīts ar palielinātu PPS un caurejas rašanās risku un samazinātu neitropēnijas rašanās risku.

Dzimums

14 klīnisko pētījumu meta-analīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, kas tika ārstēti ar kapecitabīnu, apkopojot visus pētījumus, tika pierādīts, ka sieviešu dzimums bija statistiski nozīmīgi saistīts ar palielinātu PPS un caurejas rašanās risku un samazinātu neitropēnijas rašanās risku.

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

Drošuma datu analīzes pacientiem, kas ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju (kolorektāls vēzis) un kam sākotnēji bija nieru darbības traucējumi, liecināja par palielinātu ar ārstēšanu saistītu 3. un 4. pakāpes blakusparādību biežumu, 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 5% un 8% 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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citostatisks līdzeklis (antimetabolīts), ATK kods: L01B C06.

Kapecitabīns ir ne-citotoksisks fluorpirimidīna karbamāts, kas darbojas par perorāli lietojamu citotoksiskās vielas 5-fluoruracila (5-FU) prekursoru. 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 kapecitabīns parāda sinerģisku efektu kombinācijā ar docetakselu, kas var būt saistīts 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 olbaltumu sintēzes kavēšanu. Tā kā DNS un RNS ir būtiski nepieciešamas pie šūnu dalīšanās un augšanas, 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 3. stadijas (C stadija pēc *Dukes* klasifikācijas) resnās zarnas vēzi apstiprina kapecitabīna lietošanu adjuvantai resnās zarnas vēža slimnieku ārstēšanai (XACT pētījums, M66001). Šajā pētījumā 1987 pacienti tika

randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1250 mg/m^2 divreiz dienā 2 nedēļas, pēc tam 1 nedēļu ilgs pārtraukums, veicot šos 3 nedēļu ciklus 24 nedēļas) vai 5-FU un leukovorīnu (Meijo klīniskā shēma: 20 mg/m^2 leukovorīna i.v., 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 i.v. ievadītam 5-FU/LV dzīvildzes ziņā bez slimības pazīmēm protokola populācijā (risks attiecība 0,92; 95 % TI 0,80 – 1,06). Visā randomizētajā populācijā, veicot atšķirības testu starp kapecitabīnu un 5-FU/LV, dzīvildzei bez slimības pazīmēm un kopējai dzīvildzei konstatēja risks 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 progresēšanas (risks attiecība 0,849; 95 % TI 0,739 – 0,976; $p = 0,0212$), kā arī attiecībā uz kopējo dzīvildzi (risks 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*) resnās zarnas vēzi, atbalsta kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu (XELOX) pacientu ar resnās zarnas vēzi adjuvantai ārstēšanai (NO16968 pētījums). Šajā pētījumā 944 pacienti tika randomizēti 3 nedēļu cikliem pa 24 nedēļām kapecitabīna (1000 mg/m^2 divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 1 nedēļu ilgs periods bez zālēm) kombinācijā ar oksaliplatīnu (130 mg/m^2 2 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļu perioda 1. dienā) lietošanai; 942 pacienti tika randomizēti bolus 5-FU un leukovorīna lietošanai. Dzīvildzes bez slimības (*disease-free survival* – DFS) primārā analīzē ITT populācijā XELOX bija nozīmīgi pārkāps par 5-FU/LV (RA=0,80, 95% TI=[0,69; 0,93]; $p=0,0045$). DFS raksturlielums pēc 3 gadiem XELOX grupā bija 71%, salīdzinot ar 67% 5-FU/LV grupā. Sekundārā vērtētā raksturlieluma 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 pierādīta tendence nodrošināt ilgāku kopējo dzīvildzi ar RA 0,87 (95% TI=[0,72; 1,05]; $p=0,1486$), kas rada nāves risks samazināšanos par 13%. 5 gadus ilgas kopējās dzīvildzes sastopamība, lietojot XELOX, bija 78%, salīdzinot ar 74% 5-FU/LV grupā. Dati par efektivitāti balstās uz 59 mēnešus ilgu kopējās dzīvildzes vidējo novērošanas laiku un 57 mēnešus ilgu DFS vidējo novērošanas laiku. ITT populācijas XELOX kombinētās terapijas grupā ārstēšana tika pārtraukta biežāk (21% gadījumu) nekā 5-FU/LV monoterapijas grupā (9% gadījumu).

Kapecitabīna monoterapija metastātiska kolorektāla vēža gadījumā

Divu vienāda plānojuma, daudzcentru, randomizētu, kontrolētu III fāzes pētījumu (SO14695, SO14796) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu par pirmās līnijas preparātu metastātiska kolorektāla vēža terapijā. Šajos pētījumos 603 pacienti tika nejaušināti izvēlēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1250 mg/m^2 divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums, lietojot 3 nedēļu cikla veidā). 604 pacienti tika nejaušināti izvēlēti 5-FU un leukovorīna terapijai (Meijo 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). Kopēja objektīva uzlabošanās visiem nejaušināti izvēlētiem pacientiem (pēc pētnieka vērtējuma) bija 25,7 % (lietojot kapecitabīnu) salīdzinot ar 16,7 % (Meijo shēma); $p < 0,0002$. Vidējais laiks līdz progresēšanai bija 140 dienas (lietojot kapecitabīnu) salīdzinot ar 144 dienām (Meijo shēma). Vidējā dzīvildze bija 392 dienas (lietojot kapecitabīnu) salīdzinot ar 391 dienām (Meijo shēma). Pašreiz nav pieejami salīdzinoši dati par kapecitabīna monoterapiju un pirmās rindas 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 nejaušināti iedalīti divās atšķirīgas ārstēšanas grupās, to vidū XELOX vai FOLFOX-4, un turpmākā 2x2 faktoriālā daļa, kurā 1401 pacients tika nejaušināti iedalīts četrās atšķirīgas ārstēšanas grupās, to vidū XELOX plus placebo, FOLFOX-4 plus placebo, XELOX plus bevacizumabs un FOLFOX-4 plus bevacizumabs. Informāciju par ārstēšanas shēmām skatīt 6. tabulā.

6. tabula. Ārstēšanas shēmas pētījumā NO16966 (mCRC)

	Terapija	Sākumdeva	Shēma
FOLFOX-4 vai FOLFOX-4 + bevacizumabs	Oksaliplatīns	85 mg/m ² intravenozi 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 2 nedēļām
	Leikovorīns	200 mg/m ² intravenozi 2 h	Leikovorīns 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām
	5-fluoruracils	400 mg/m ² i.v. bolus, pēc tam 600 mg/ m ² intravenozi 22 h	5-fluoruracils intravenozi bolus/infūzijā, katru 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām
	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	1000 mg/m ² perorāli divreiz dienā	Kapecitabīns perorāli divreiz dienā 2 nedēļas (pēc tam 1 nedēļa bez ārstēšanas)
	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			

Tas, ka ar XELOX grupu pacienti kopumā nav sliktākā stāvoklī, salīdzinot ar FOLFOX-4 grupu pacientiem, tika pierādīts ar dzīvildzes bez progresēšanas piemērotā pacientu populācijā un terapiju saņēmušo pacientu populācijā (skatīt 7. tabulu) vispārēju salīdzinājumu. Rezultāti liecina, ka kopējās dzīvildzes ziņā 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 dzīvildzes bez progresēšanas ziņā izrādījās līdzvērtīgs kombinācijai FOLFOX-4 plus bevacizumabs (riska attiecība 1,01; 97,5 % TI 0,84 - 1,22)). Videjais novērošanas ilgums primāro analīžu laikā terapiju saņēmušajā populācijā bija 1,5 gadi; 7. tabulā iekļauti arī analīžu dati pēc papildu 1 gada novērošanas. Taču, veicot dzīvildzes bez progresēšanas analīzi ārstēšanas laikā, netika apstiprināti vispārējās dzīvildzes bez progresēšanas un kopējās dzīvildzes analīzes rezultāti: XELOX riska 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 progresēšanas analīzi ārstēšanas laikā, pilnīgs šā rezultāta skaidrojums nav zināms.

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

PRIMĀRA ANALĪZE			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (PPP*: N=967; ITT*: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (PPP*: N = 937; ITT*: N= 1017)	
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (97,5 % TI)
Rādītājs: dzīvildze bez 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 NOVĒROŠANA PĒC 1 GADA			
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (97,5% TI)
Rādītājs: dzīvildze bez 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 nejaušināti iedalīja, lai saņemtu vai nu secīgu ārstēšanu (n=410), vai kombinētu ārstēšanu (n=410). Secīgu ārstēšanu veidoja pirmās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1250 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas), otrās izvēles terapija ar irinotekānu (350 mg/m² 1. dienā) un trešās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas) un oksaliplatīnu (130 mg/m² 1. dienā). Kombinētu ārstēšanu veidoja pirmās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas) kombinācijā ar irinotekānu (250 mg /m² 1. dienā) (XELIRI) un otrās izvēles terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas) plus oksaliplatīns (130 mg/m² 1. dienā). Visi ārstēšanas cikli tika nozīmēti ar 3 nedēļu intervālu. Pirmās izvēles terapijā vidējā dzīvildze bez progresēšanas terapiju saņēmušo pacientu populācijā bija 5,8 mēneši (95 % TI 5,1 – 6,2 mēneši) kapecitabīna monoterapijas gadījumā un 7,8 mēneši (95 % TI 7,0 – 8,3 mēneši; p=0,0002) XELIRI gadījumā. Taču tas bija saistīts ar palielinātu kuņģa-zarnu trakta toksicitātes un neitropēnijas risku pirmās izvēles terapijas laikā ar XELIRI (26 % un 11 % attiecīgi XELIRI un pirmās izvēles kapecitabīna terapijas gadījumā).

XELIRI ar 5-FU un irinotekāna kombināciju (FOLFIRI) salīdzināja trijos randomizētos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi. XELIRI terapijas shēmas ietvēra kapecitabīnu pa 1000 mg/m² divreiz dienā no 1. līdz 14. dienai triju nedēļu kursā apvienojumā 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 konstatēja stipru kuņģa-zarnu trakta toksicitāti, salīdzinot ar FOLFIRI lietotājiem (caureja 48 % un 14 % attiecīgi XELIRI un FOLFIRI lietotāju).

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

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

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

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

Randomizētā klīniskā pētījumā (*Souglakos et al*, 2012), kurā salīdzināja FOLFIRI + bevacizumaba un XELIRI + bevacizumaba lietošanu, iegūtie dati neliecināja par ievērojamu PFS vai OS atšķirību starp dažādām grupām. Pacientiem randomizēti tika nozīmēts FOLFIRI + bevacizumabs (A grupa, n=167) vai XELIRI + bevacizumabs (B grupa, n=166). B grupā XELIRI shēmā izmantoja kapecitabīnu pa 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 atbildreakcijas sastopamība 45,5 % un 39,8 % (p = 0,32). Ar XELIRI + bevacizumabu ārstētajiem pacientiem ziņots par nozīmīgi biežāku caureju, febrīlu neitropēniju un plaukstu-pēdu ādas reakcijām nekā ar FOLFIRI + bevacizumabu ārstētajiem

pacienti, nozīmīgi palielinoties terapijas aizkavēšanās, devas samazināšanas un ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaitam.

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta II fāzes pētījuma (AIO KRK 0604) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu pirmās izvēles terapijā, 800 mg/m² sākumdevā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu un bevacizumabu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 120 pacientu tika randomizēti modificētas XELIRI shēmas un kapecitabīna (800 mg/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 pacientiem randomizēti tika nozīmēta ārstēšana 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 26,2 mēnešu pētījuma populācijas vidējās novērošanas atbildes reakcija pret ārstēšanu parādīta 8. tabulā.

8. tabula. AIO KRK pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti

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

Kombinēta ārstēšana metastātiska kolorektāla vēža otrās izvēles terapijā

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

9. tabula. Pētījuma NO16967 līdzvērtības analīzes svarīgākie efektivitātes rezultāti

PRIMĀRĀ ANALĪZE			
XELOX (PAP*: N=251; ITT*: N=313)		FOLFOX-4 (PAP*: N = 252; ITT*: N= 314)	
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (95% TI)
Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas			
PAP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Rādītājs: kopējā dzīvildze			
PAP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
PAPILDU NOVĒROŠANA PĒC 6 MĒNEŠIEM			
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (95% TI)
Rādītājs: dzīvildze bez 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 pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi dati apliecina kapecitabīna lietošanas nozīmi progresējoša kuņģa vēža (ML17032) pirmās izvēles terapijā. Šajā pētījumā 160 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1000 mg/ m² divas reizes dienā 2 nedēļas, kam seko 7 dienu periods bez šo zāļu lietošanas) un cisplatīnu (80 mg/m² 2 stundu ilgās infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Kopumā 156 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar 5-FU (800 mg/m² dienā, veicot infūziju 1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām) un cisplatīnu (80 mg/m² 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā, ik pēc 3 nedēļām). Kapecitabīns kombinācijā ar cisplatīnu dzīvildzes ziņā bez slimības progresēšanas nebija vājāks par 5-FU kombinācijā ar cisplatīnu protokola analīzē (riska attiecība 0,81; 95% TI 0,63 – 1,04). Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 5,6 mēneši (kapecitabīns + cisplatīns), salīdzinot ar 5,0 mēnešiem (5-FU + cisplatīns). Dzīvildzes (kopējās dzīvildzes) ilguma riska attiecība bija līdzīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas riska attiecībai (riska attiecība 0,85; 95% TI 0,64 – 1,13). Vidējais dzīvildzes ilgums 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 lietošanas nozīmi progresējoša kuņģa vēža pirmās izvēles terapijā (REAL-2). Šai 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 ilgās 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 ilgās 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 ilgās 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 ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m² divreiz dienā nepārtraukti).

Primārās efektivitātes analīzes protokols populācijai pierādīja, ka kopējās dzīvildzes ziņā kapecitabīns nebija mazāk efektīvs par shēmām, kuru pamatā ir 5-FU (risks attiecībā 0,86; 95% TI 0,8 - 0,99) un oksaliplatīns nebija mazāk efektīvs par shēmām, kuru pamatā bija cisplatīns (risks attiecībā 0,92; 95% TI 0,80 - 1,05). Vidējā kopējā dzīvildze bija 10,9 mēneši ārstēšanas shēmai, kura balstās uz kapecitabīna lietošanu, un 9,6 mēneši ārstēšanas shēmai, kas balstās uz 5-FU lietošanu. Vidējā kopējā dzīvildze bija 10,0 mēnesis ārstēšanas shēmai, kura balstās uz cisplatīna lietošanu, un 10,4 mēneši ārstēšanas shēmai, kas balstās uz oksaliplatīna lietošanu.

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

Resnās zarnas, kolorektāls un progresējošs kuņģa vēzis: metaanalīze

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

Krūts vēzis

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

Daudzcentru, nejaušināta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma dati apstiprina kapecitabīna un docetaksela kombinētu terapiju pacientiem ar lokalizētu progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas, kas ietver antraciklīnu. Šajā pētījumā 255 pacienti tika nejaušināti izvēlēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1250 mg/m^2 divas reizes 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 pētījumā iekļautie pacienti tika nejaušināti izvēlēti 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 ($p=0,0126$). Vidējā dzīvildze bija 442 dienas (kapecitabīns + docetaksels) salīdzinot ar 352 dienām (docetaksela monoterapija). Kopējais objektīvas atbildes reakcijas līmenis visā nejaušinātajā populācijā (pētnieku vērtējums) bija 41,6 % (kapecitabīns + docetaksels) salīdzinot ar 29,7 % (docetaksela monoterapija); $p=0,0058$. Laiks līdz slimības progresēšanai bija lielāks kapecitabīna + docetaksela kombinācijas gadījumā ($p<0,0001$). Vidējais laiks līdz progresēšanai bija 186 dienas (kapecitabīns + docetaksels) salīdzinot ar 128 dienām (docetaksela monoterapija).

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

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

Visas indikācijas

14 klīnisko pētījumu meta-analīzē, izmantojot datus no vairāk nekā 4700 pacientiem, 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, kam radās plaukstu – pēdu sindroms (PPS), bija ilgāka kopējā dzīvildze, salīdzinot ar pacientiem, kam neradās PPS: vidējā kopējā dzīvildze 1100 dienas (95% TI 1007; 1200) salīdzinājumā ar 691 dienu (95% TI 638; 754) ar riska attiecību 0,61 (95% TI 0,56; 0,66).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma veikt Xeloda pētījumus 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-fluorocitidīna (5'-DFCR) un 5'-dezoksi-5-fluoruridīna (5'-DFUR) farmakokinētiskie raksturlielumi bija līdzīgi. 14. dienā 5-FU AUC bija par 30–35 % lielāks. Kapecitabīna devas mazināšana vairāk nekā proporcionāli devai samazina 5-FU sistēmisku iedarbību aktīvā metabolīta nelineārās farmakokinētikas dēļ.

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas kapecitabīns ātri un plaši uzsūcas, sekojoši ekstensīvi pārveidojoties par metabolītiem 5'-DFCR un 5'-DFUR. Lietošana kopā ar uzturu mazina 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 olbaltumiem (galvenokārt albumīniem) saistās 54 % kapecitabīna, 10 % 5'-DFCR, 62 % 5'-DFUR un 10 % 5-FU.

Biotransformācija

Vispirms aknās karboksilesterāze metabolizē kapecitabīnu par 5'-DFCR, kuru pēc tam citidīndeamināze, kas galvenokārt atrodas aknās un audzēja audos, pārveido par 5'-DFUR. Turpmākā 5'-DFUR katalītiskā aktivācija notiek timidīnosforilāzes (ThyPase) ietekmē. Fermenti, kas piedalās katalītiskā aktivācijā, atrasti audzēja audos un arī veselos audos, lai gan parasti mazākā koncentrācijā. Kapecitabīna pakāpeniskā fermentatīvā 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 veseliem audiem. Atbilstoši imūnhistoķīmiskiem pētījumiem, timidīna fosforilāze lielākoties lokalizēta audzēja audu šūnās.

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

Kombinēta terapija

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

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem metastāžu dēļ: atbilstoši farmakokinētikas pētījumam par vēža slimniekiem ar vieglas līdz vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem, kas radies metastāžu dēļ, šiem pacientiem var palielināties kapecitabīna bioloģiskā pieejamība un 5-FU ietekme, salīdzinot ar pacientiem, kam nav aknu bojājuma. Nav pieejami dati par farmakokinētiku pacientiem ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem: pamatojoties uz farmakokinētikas pētījumu vēža slimniekiem ar vieglas līdz smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem, nav pierādīta kreatinīna klīrensa ietekme uz nepārveidotu zāļu un 5-FU farmakokinētiku. Tika noteikts, ka kreatinīna klīrenss ietekmē 5'-DFUR sistēmisku iedarbību (kreatinīna klīrensam samazinoties par 50 %, AUC palielinās par 35 %) un FBAL sistēmisku ietekmi (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 % rada FBAL AUC palielināšanos par 15 %). Iespējams, ka šo palielināšanos izraisa nieru darbības pārmaiņas.

Etniskie faktori: pēc kapecitabīna iekšķīgas nozīmēšanas devā 825 mg/m² divas reizes dienā 14 dienas Japānas pacientiem (n=18) kapecitabīna $C_{\max}$ bija par 36 % zemāks un AUC bija par 24 % zemāks nekā baltās rases pacientiem (n=22). Japānas pacientiem bija par 25 % zemāks FBAL $C_{\max}$ un par 34 % zemāks FBAL AUC nekā baltās rases pacientiem. Šo atšķirību klīniskā nozīme nav zināma. Citu metabolītu gadījumā (5'-DFUR, 5'-DFUR un 5'-FU) būtiskas atšķirības nepārādījās.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

bezūdens laktoze,
nātrijs kroskarmeloze,
hipromeloze (3 mPa.s),
mikrokristāliska celuloze,
magnija stearāts.

Tabletes apvalks:

hipromeloze
titāna dioksīds,
dzeltenais dzelzs oksīds,
sarkanais dzelzs oksīds,
talks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH blisteri.

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumā 60 apvalkotās tabletes (6 blisteri pa 10 tabletēm).

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes

Iepakojumā 120 apvalkotās tabletes (12 blisteri pa 10 tabletēm)

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Jāievēro piesardzība citotoksisko zāļu drošai lietošanai.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/163/001

EU/1/00/163/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 2. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 9. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

IIPIELIKUMS

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

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Vācija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības 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)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

IIIPIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeloda 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 bezūdens laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/163/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeloda 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

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes
capecitabine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBIŅA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeloda 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 bezūdens laktozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/00/163/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

xeloda 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

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes
capecitabine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes

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

1. Kas ir Xeloda un kādam nolūkam tās lieto

Xeloda pieder zāļu grupai, ko sauc par “citostatiskām zālēm”, kas pārtrauc vēža šūnu augšanu. Xeloda satur kapecitabīnu, kas nemainītā veidā nav citostatiskas zāles. Tikai pēc uzsūkšanās organismā tas pārveidojas (pārsvārā audzēja audos, salīdzinot ar veselīem audiem) par aktīvām pretvēža zālēm.

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

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

Xeloda var lietot atsevišķi vai kombinācijā ar citām zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Xeloda lietošanas

Nelietojiet Xeloda 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 fluoropirimidīnu 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 ir zināms, ka Jums ir pilnīgs enzīma dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums (pilnīgs DPD deficīts);
- ja Jūs pašlaik tiekat vai esat bijis ārstēts pēdējās 4 nedēļās ar brīvdūnu *herpes zoster* (vējbaku vai jostas rozes) terapijas ietvaros.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xeloda lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja ir zināms, ka Jums ir daļējs enzīma dihidropiridīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitātes trūkums;
- ja kādam Jūsu ģimenes loceklim 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 nonācis galvas smadzenēs) vai nerva bojājums (neiropātija);
- ja Jums ir kalcija līdzsvara traucējumi organismā (var atklāt asins izmeklējumos);
- 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 atūdeņošana (dehidratācija);
- ja Jums ir jonu līdzsvara traucējumi asinīs (elektrolītu līdzsvara traucējumi, ko var atklāt asins izmeklējumos);
- Ja Jums ir bijuši acu bojājumi, jo var būt nepieciešama Jūsu acu papildus novērošana;
- ja Jums ir smaga ādas reakcija.

DPD deficīts

DPD deficīts ir ģenētisks stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības traucējumiem, taču izpaužas noteiktu zāļu lietošanas laikā. Ja Jums ir DPD deficīts un lietojat Xeloda, Jums ir palielināts smagu blakusparādību risks (minētas 4. punktā "Iespējamās blakusparādības"). Pirms terapijas sākuma ieteicams veikt izmeklējumus DPD deficīta noteikšanai. Ja izmeklējumos tiek konstatēts šī enzīma aktivitātes trūkums, Jūs nedrīkstat lietot Xeloda. Ja Jums ir samazināta enzīma aktivitāte (daļējs deficīts), ārsts var parakstīt mazāku zāļu devu. Smagas un dzīvībai bīstamas blakusparādības var rasties arī tad, ja Jums ir negatīvs rezultāts DPD deficīta noteikšanas testā.

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Xeloda

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 Xeloda šādos gadījumos".

Jums arī jāievēro īpaša piesardzība, ja lietojat šādas zāles:

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

Xeloda kopā ar uzturu un dzērienu

Jums jālieto Xeloda 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 vai farmaceitu. Jūs nedrīkstat lietot Xeloda, ja esat grūtniece vai Jums par to ir aizdomas.

Xeloda lietošanas laikā un 2 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā ar Xeloda un 6 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jums jālieto efektīva kontracepcija.

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Xeloda satur bezūdens laktozi

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

Xeloda satur nātriju

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

3. Kā lietot Xeloda

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

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

Ārsts parakstīs tādu devu un lietošanas shēmu, kas ir piemērota *Jums*. Xeloda 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 divas reizes 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 divas reizes dienā.

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

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

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

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

Kombinācijā ar citām zālēm deva pieaugušajiem 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 Xeloda vairāk, nekā noteikts

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

Jums var rasties šādas blakusparādības, ja esat lietojis daudz vairāk kapecitabīna nekā noteikts: 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 Xeloda

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

Ja pārtraucat lietot Xeloda

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** Xeloda lietošanu un sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- **caureja:** ja, salīdzinot ar parasto vēdera izeju, tās biežums ir palielinājies par vismaz 4 reizēm dienā vai Jums rodas caureja naktī;
- **vemšana:** ja 24 stundu laikā posmā Jums vemšana rodas 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 organismu izraisītas infekcijas izpausmes;
- **sāpes krūtīs:** ja Jums rodas sāpes krūškurvja centrā, sevišķi tad, ja tās rodas fiziskas slodzes laikā;
- **Sūvensa-Džonsona sindroms:** ja Jums rodas sāpīgi sarkani vai purpurkrāsas izsitumi kas izplatās, un pūšļi un/vai cita veida bojājumi parādās uz gļotādām (piemēram, mutes dobumā un uz lūpām), it īpaši, ja Jums iepriekš ir bijis jutīgums pret gaismu, elpceļu infekcijas (piemēram, bronhīts) un/vai drudzis;
- **angioedēma:** ja novērojat kādu no turpmāk minētajiem simptomiem, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniska palīdzība: galvenokārt sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, kas apgrūtina rīšanu vai elpošanu, nieze un izsitumi. Tās var būt angioedēmas pazīmes.

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 terapijas pirmā cikla laikā rodas smags stomatīts (čūlas mutes dobumā un/vai rīklē), gļotādas iekaisums, caureja, neitropēnija (palielināts infekcijas risks) vai neirotoksicitāte, iespējams, ka šīs parādības ir saistītas ar DPD deficītu (skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā").

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

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām, lietojot Xeloda 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 progresēt līdz smagai izpausmei, tādēļ svarīgi, lai jūs **vienmēr nekavējoties paziņotu ārstam**, tiklīdz Jums rodas blakusparādības. Ārsts var norādīt Jums mazināt devu un/vai īslaicīgi pārtraukt Xeloda 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 izmeklējumos),
- 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 slimības,
- sāpes locītavās vai ekstremitātēs, krūtīs vai mugurā,
- drudzis, ekstremitāšu pietūkums, savārgums,
- aknu darbības traucējumi (atklāj asins izmeklējumos) 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 izmeklējumos),
- 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,
- redzes miglošanās 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 nosprostošanās, šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, tievās vai resnās zarnas, kuņģa vai barības vada iekaisums, sāpes vēdera apakšdaļā, diskomforta sajūta vēderā, grēmas (pārtikas atvilkšana no kuņģa), asinis fecēs,
- dzelte (āda un acu baltumi kļūst dzeltenīgi),
- čūlas un pūšļi uz ādas, ādas reakcija pret saules gaismu, plaukstu apsārtums, sejas pietūkums vai sāpes,
- locītavu pietūkums vai stīvums, kaulu sāpes, muskuļu vājums vai stīvums,
- šķidruma uzkrāšanās nierēs, biežāka urinēšana naktī 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:

- 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, *torsades de pointes* un bradikardija),
- acu iekaisums, kas izraisa to sāpes un, iespējams, redzes traucējumus,
- ādas iekaisums, kas imūnās sistēmas darbības traucējumu dēļ izraisa sarkanus zvīņainus plankumus uz ādas,
- galvenokārt sejas, lūpas, mēles vai rīkles pietūkums, nieze un izsitumi (angioedēma).

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).

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 nātrijs, magnijs vai kalcija līmenis asinīs, paaugstināts cukura līmenis asinīs,
- nervu sāpes,
- dzīkstēšana 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).

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 Xeloda

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xeloda satur

- Aktīvā viela ir kapecitabīns.
 - Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna (*capecitabine*)
 - Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes
Katra apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna (*capecitabine*)
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: bezūdens laktoze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze (3 mPa.s), mikrokristāliska celuloze, magnija stearāts (skatīt 2. punktu “Xeloda satur bezūdens laktozi un nātriju”).
 - Tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds, dzeltenais dzelzs oksīds, sarkanais dzelzs oksīds un talks.

Xeloda ārējais izskats un iepakojums

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes

Gaišas persiku krāsas, abpusēji izliekta, iegarenas formas apvalkotā tablete ar apzīmējumu „150” vienā pusē un „Xeloda” otrā pusē.

Katrā iepakojumā ir 60 apvalkotās tabletes (6 blisteri pa 10 tabletēm).

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes

Persiku krāsas, abpusēji izliekta, iegarenas formas apvalkotā tablete ar apzīmējumu „500” vienā pusē un „Xeloda” otrā pusē.

Katrā iepakojumā ir 120 apvalkotās tabletes (12 blisteri pa 10 tabletēm).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Vācija

Ražotājs

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Citi informācijas avoti

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

Nemot 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.

Nemot 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.