

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 15,6 mg bezūdens laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Xeloda 150 mg ir gaišas persiku krāsas, apvalkota, abpusēji izliekta, iegarenas formas tablete ar atzīmi „150” 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).

Xeloda ir indicēts metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Xeloda ir indicēts progresējoša kuņģa vēža pirmās izvēles terapijai kombinācijā ar platīnu saturošiem līdzekļiem (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Xeloda kombinācijā ar docetakselu (skatīt 5.1 apakšpunktu) ir indicēts lokalizēta progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas. Iepriekšējā terapijas shēmā pacientam jābūt saņēmušam antraciklīnu. Xeloda ir indicēts arī 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/m<sup>2</sup> un 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, ko lieto divreiz dienā (no rīta un vakarā, kas atbilst kopējai dienas devai 2500 mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>, ja zāles lieto divreiz dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, vai līdz 625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā, ja zāles lieto bez pārtraukuma (skatīt 5.1 apakšpunktu). Bioloģiskas izcelsmes zāļu iekļaušana kombinētajā terapijā neietekmē kapecitabīna sākumdevu. Premedikāciju, lai uzturētu atbilstošu šķidrums 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/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, kombinācijā ar docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem, kas lieto kapecitabīna un docetaksela kombinēto terapiju, pirms docetaksela lietošanas jāsaņem 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/m<sup>2</sup>

	Devas līmenis 1250 mg/m <sup>2</sup> (divreiz dienā)				
	Pilna deva 1250 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	Mazināta deva (50%)  625 mg/m <sup>2</sup>
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Devas uz lietošanas reizi (mg)	150 mg	500 mg	Devas uz lietošanas reizi (mg)	Devas 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/m<sup>2</sup>

	Devas līmenis 1000 mg/m <sup>2</sup> (divreiz dienā)				
	Pilna deva 1000 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	Mazināta deva (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Devā uz lietošanas reizi (mg)	150 mg	500 mg	Devā uz lietošanas reizi (mg)	Devā 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 leikocītu 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 leikocītu 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 drošību 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 kontraindicēta. 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/m<sup>2</sup>. Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas samazināšana, lietojot sākumdevu 1000 mg/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> divas reizes dienā.
- *Lietojot kombinācijā ar irinotekānu*: pacientiem pēc 65 gadu vecuma kapecitabīna sākumdevu ieteicams samazināt līdz 800 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā.

#### Pediātriskā populācija

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

#### Lietošanas veids

XELODA tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni, 30 minūšu laikā pēc maltītes.

### **4.3 Kontraindikācijas**

- Anamnēzē smagas un neparedzētas reakcijas pret fluorpirimidīna terapiju.
- Paaugstināta jutība pret kapecitabīnu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām, vai fluoruracilu.
- Pacientiem ar zināmu dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficītu (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- Grūtniecības un zīdīšanas laikā.

- Pacienti ar smagu leukopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju.
- Pacienti ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem.
- Pacienti ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min).
- Vienlaicīga ārstēšana ar sorivudīnu un tā ķīmiskiem struktūranalogiem, piemēram, brivudīnu (skatīt 4.5 apakšpunktu).
- Ja ir kontrindikācijas jebkurām kombinācijā lietojamām zālēm, šīs zāles nedrīkst lietot.

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

*Devas lielumu ierobežojošā toksicitāte* izpaužas ar caureju, sāpēm vēderā, sliktu dūšu, stomatītu un plaukstu-pēdu sindromu (plaukstu un pēdu ādas reakciju, palmāru-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 šķidrums 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 ( $\geq 10$  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. Pacienti ar anoreksiju, astēniju, sliktu dūšu, vemšanu un caureju var strauji attīstīties dehidratācija. Ja rodas 2. (vai augstākas) pakāpes dehidratācija, kapecitabīna terapija nekavējoties jāpārtrauc un dehidratācija jāārstē. Terapiju nedrīkst atsākt līdz dehidratācijas likvidēšanai un provocējošo iemeslu korigēšanai vai kontrolei. Devu maiņai jāatbilst provocējošajām blakusparādībām atbilstoši nepieciešamībai (skatīt 4.2 apakšpunktu).

*Plaukstu – pēdu sindroms* (ko sauc arī par plaukstu-pēdu ādas reakciju vai palmāru - 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. 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 jāmazina. 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.

*Kardiotoksicitāte.* Fluorpirimidīna terapija izraisa kardiotoksiskas izpaušmes, 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. Pacienti, 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.* Medikamentu 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).

*Aknu darbības traucējumi.* Tā kā nav pieejami dati par lietošanas drošību 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).

*DPD deficīts.* Ar 5-FU saistītas retas, negaidītas, smagas toksicitātes (piemēram, stomatīts, caureja, neitropēnija un neirotoksicitāte) rašanās ir tikusi saistīta ar DPD aktivitātes deficītu. Tādēļ nevar izslēgt pazemināta DPD līmeņa saistību ar pastiprinātu, iespējami letālu 5-FU toksisko iedarbību. Pacientus, kuriem ir noteikts DPD deficīts, nedrīkst ārstēt ar kapecitabīnu (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem, kuriem DPD deficīts nav atpazīts un terapijā lietots kapecitabīns, var rasties dzīvībai bīstama toksicitāte, kas izpaužas kā akūta pārdozēšana (skatīt 4.9 apakšpunktu). Ja radusies 2.-4. pakāpes akūta toksicitāte, terapija nekavējoties jāpārtrauc, līdz izzūd novērotās toksicitātes izpausmes. Pamatojoties uz novērotās toksicitātes sākuma, ilguma un smaguma pakāpes klīnisko izvērtējumu, jāapsver pilnīga šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

*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.

Tā kā šīs zāles par palīgvielu satur bezūdens laktozi, tās nedrīkst lietot pacienti ar šādiem retiem pārmantotiem traucējumiem: galaktozes nepanesamība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

##### Mijiedarbība ar citām zālēm

*Citohroma P-450 2C9 substrāti:* formāli zāļu 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 fenpropionu, 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. Pacientiem, kas lieto fenitoīnu vienlaikus ar kapecitabīnu, regulāri jāpārbauda, vai nav palielināta fenitoīna koncentrācija plazmā.

*Folīnskābe:* 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/m<sup>2</sup> dienā, turpretim, lietojot kopā ar folīnskābi (30 mg perorāli 2 reizes dienā), tā bija tikai 2000 mg/m<sup>2</sup> dienā.

*Sorivudīns un tā analogi:* ir ziņots par klīniski nozīmīgu sorivudīna un 5-FU mijiedarbību, kas radās sorivudīnam inhibējot dihidropirimidīna dehidrogenāzi. Šī mijiedarbība, kas izraisa palielinātu fluorpirimidīna toksicitāti, ir iespējami letāla. Tādēļ kapecitabīnu nedrīkst ordinēt vienlaikus ar sorivudīnu vai tā ķīmiskiem struktūranalogiem, piemēram, brivudīnu (skatīt 4.3 apakšpunktu). Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam starp ārstēšanas ar sorivudīnu vai tā ķīmisku analogu, piemēram, brivudīnu beigām un kapecitabīna terapijas sākšanu.

*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/m<sup>2</sup> dienā), Xeloda MPD bija 2000 mg/m<sup>2</sup> dienā, salīdzinot ar 3000 mg/m<sup>2</sup> dienā, kad kapecitabīns tika lietots monoterapijā.

*Staru terapija:* kapecitabīna MPD, lietojot monoterapijā pēc intermitējošas shēmas, ir 3000 mg/m<sup>2</sup> dienā, bet, lietojot kombinācijā ar staru terapiju taisnās zarnas vēža gadījumā, kapecitabīna MPD ir 2000 mg/m<sup>2</sup> 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 drošību 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 zīdīšanas periods

##### 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.

##### 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. Pelēm laktācijas periodā pienā atklāts nozīmīgs kapecitabīna un tā metabolītu daudzums. Kapecitabīna terapijas laikā jāpārtrauc zīdīšana.

##### 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

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

##### Apkopojums par drošības profilu

Kapecitabīna vispārējā drošības 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 drošības 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 (palmāra-plantāra eritrodizestēzija), nespēks, astēnija, anoreksija, kardiotoksicitāte, pastiprināti nieru darbības traucējumi pacientiem ar iepriekš traucētu nieru darbību un tromboze/embolija.

##### Tabulās apkopotās blakusparādības

NBP, kuras pētnieks uzskata par iespējami, varbūtēji vai nenozīmīgi 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), drošības 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.

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3.-4. pakāpes) vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>
<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
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Anoreksija	Dehidratācija, samazināta ķermeņa masa	Diabēts, hipokaliēmija, ēstgribas traucējumi, vājš barojums, hipertrigliceridēmija,

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3.-4. pakāpes) vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>
<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
<i>Acu bojājumi</i>	-	Pastiprināta asarošana, konjunktivīts, acs kairinājums	Samazināts redzes asums, redzes dubultošanās
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	-	-	<i>Vertigo</i> , sāpes ausī
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	-	-	Nestabila stenokardija, stenokardija, miokarda išēmija, priekškambaru mirdzēšana, aritmija, tahikardija, sinusa tahikardija, sirdsklauves
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	-	Tromboflebīts	Dziļo vēnu tromboze, hipertensija, petēhijas, hipotensija, karstuma viļņi, perifēra salšanas sajūta
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	-	Elpas trūkums, deguna asiņošana, klepus, rinoreja	Plaušu embolija, pneimotorakss, asins spļaušana, astma, elpas trūkums slodzes laikā

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3.-4. pakāpes) vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</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 atvīļņa slimība, kolīts, asinis izkārnījumos
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Hiperbilirubinēmija, novirzes aknu funkcionālajos testos	Dzelte
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Izsitumi, alopecija, eritēma, sausa āda, nieze, ādas hiperpigmentācija, makulāri izsitumi, ādas zvīņošana, dermatīts, pigmentācijas traucējumi, nagu bojājumi	Ādas pūslīšu veidošanās, ādas čūla, izsitumi, nātrene, fotosensitivitātes reakcija, plauktu eritēma, sejas pietūkums, purpura, starojuma „atmiņas” sindroms
<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>
<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

#### Kapecitabīns kombinētajā terapijā

5. tabulā uzskaitīto NBP, kas saistītas ar kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju gadījumā, pamatā ir drošības 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 oksaliplafīnu, 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>
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	<i>Herpes zoster</i> , urīnceļu infekcija, mutes dobuma kandidoze, augšējo elpceļu infekcija, iesnas, gripa, <sup>+</sup> infekcija, mutes herpes
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<sup>+</sup> Neitropēnija, <sup>+</sup> leikopēnija, <sup>+</sup> anēmija, <sup>+</sup> neitropēnisks drudzis, trombocitopēnija	Kaulu smadzeņu nomākums, <sup>+</sup> febrila neitropēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	-	Paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Pavājināta ēstgriba	Hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipomagniēmija, hipokalciēmija, 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

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>
<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 kuryja un videnes slimības</i>	Rīkles iekaisums, rīkles dizestēzija	Žagas, faringolaringeālas sāpes, disfonija
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums, dispepsija	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana, čūlas mutes dobumā, gastrīts, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atviļņa slimība, sāpes mutē, rīšanas grūtības, rektāla asiņošana, sāpes vēdera lejasdaļā, mutes dizestēzija, mutes parestēzija, mutes hipoestēzija, 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, proteīnūrija, samazināts kreatinīna nieru klīrenss, dizūrija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, vājums, +letarģija, temperatūras nepanesība	Ģlotādas 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.

### Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas lietošanas laikā konstatētas šādas papildus nozīmīgas blakusparādības:

6. tabula Kopsavilkums par pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotajām kapecitabīna blakusparādībām

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Reti</b>
<i>Acu bojājumi</i>	Asaru kanāla stenoze, radzenes bojājumi, keratīts, punktveida keratīts
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Kambaru fibrilācija, QT pagarinājums, <i>torsade de pointes</i> , bradikardija, asinsvadu spazmas
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Aknu mazspēja, holestātisks hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Ādas sarkanā vilkēde

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### *Plaukstu-pēdu sindroms (skatīt 4.4 apakšpunktu)*

Lietojot 1250 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 klīniskas drošības 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 klīniskās drošības datiem 7 klīniskos pētījumos, encefalopātija tika saistīta arī ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu ar biežumu mazāku par 0,1%.



## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki pacienti (skatīt 4.2 apakšpunktu)*

Drošības datu analīzes  $\geq 60$  gadus veciem pacientiem, kas ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju, un pacientu, kas ārstēti ar kapecitabīna un docetaksela 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  $\geq 60$  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.

## **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), ATĶ 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 ksentransplantāta 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<sup>2</sup> divreiz dienā 2 nedēļas, pēc tam 1 nedēļu ilgš pārtraukums, veicot šos 3 nedēļu ciklus 24 nedēļas) vai 5-FU un leikovorīnu (Meijo klīniskā shēma: 20 mg/m<sup>2</sup> leikovorīna i.v., pēc tam 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU i.v. 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 pārākums, 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 pārākums 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 stadija 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<sup>2</sup> divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 1 nedēļu ilgš periods bez zālēm) kombinācijā ar oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā katra 3 nedēļu perioda 1. dienā) lietošanai; 942 pacienti tika randomizēti bolus 5-FU un leikovorīna lietošanai. Dzīvildzes bez slimības (*disease-free survival* – DFS) primārā analīzē ITT populācijā XELOX bija nozīmīgi pārāks 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<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums, lietojot 3 nedēļu cikla veidā). 604 pacienti tika nejaušināti izvēlēti 5-FU un leikovorīna terapijai (Meijo shēma: 20 mg/m<sup>2</sup> leikovorīna i.v., pēc tam 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU i.v. 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 līnijas 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 līnijas 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 7. tabulā.

7. tabula Ārstēšanas shēmas pētījumā NO16966 (mCRC)

	Terapija	Sākumdeva	Shēma
FOLFOX-4 vai FOLFOX-4 + bevacizumabs	Oksaliplatīns	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 2 nedēļām
	Leikovorīns	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Leikovorīns 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām
	5-fluoruracils	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolus, pēc tam 600 mg/ m <sup>2</sup> i.v. 22 h	5-fluoruracils i.v. bolus/infūzijā, katru 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām
	Placebo vai bevacizumabs	5 mg/kg i.v. 30 – 90 min	1. dienā pirms FOLFOX-4, ik pēc 2 nedēļām
XELOX vai XELOX+ bevacizumabs	Oksaliplatīns	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 3 nedēļām
	Kapecitabīns	1000 mg/m <sup>2</sup> perorāli divreiz dienā	Kapecitabīns perorāli divreiz dienā 2 nedēļas (pēc tam 1 nedēļa bez ārstēšanas)
	Placebo vai bevacizumabs	7,5 mg/kg i.v. 30 - 90 min	1. dienā pirms XELOX, ik pēc 3 nedēļām
5-fluoruracils: i.v. 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 8. tabulu) vispārēju salīdzinājumu. Rezultāti liecina, ka kopējās dzīvildzes ziņā XELOX ir pielīdzināms FOLFOX-4 (skatīt 8. 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 (risika attiecība 1,01; 97,5 % TI 0,84 - 1,22). Vidējais novērošanas ilgums primāro analīžu laikā terapiju saņēmušajā populācijā bija 1,5 gadi; 8. 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.

8. tabula Pētījuma NO 16966 līdzvērtības analīzes galvenie efektivitātes rezultāti

PRIMĀRĀ ANALĪZE			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (PPP*: N=967; ITT**: N=1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (PPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (97,5 % TI)
<b>Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas</b>			
PPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Rādītājs: kopēja dzīvildze</b>			
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)
<b>Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas</b>			
PPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
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 pētījuma (CAIRO) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu pirmās līnijas terapijā 1000 mg/m<sup>2</sup> lielā sākumdevā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 820 pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu secīgu ārstēšanu (n=410), vai kombinētu ārstēšanu (n=410). Secīgu ārstēšanu veidoja pirmās līnijas terapija ar kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas), otrās līnijas terapija ar irinotekānu (350 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un trešās līnijas terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) un oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā). Kombinētu ārstēšanu veidoja pirmās līnijas terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) kombinācijā ar irinotekānu (250 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) (XELIRI) un otrās līnijas terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) plus oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā). Visi ārstēšanas cikli tika nozīmēti ar 3 nedēļu intervālu. Pirmās līnijas 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.

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta II fāzes pētījuma (AIO KRK 0604) starpanalīzes dati apstiprina kapecitabīna lietošanu pirmās līnijas terapijā, 800 mg/m<sup>2</sup> lielā devā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu un bevacizumabu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 115 pacientiem nejaušināti tika nozīmēta ārstēšana ar kapecitabīnukombinācijā ar irinotekānu (XELIRI) un bevacizumabu: kapecitabīns (800 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), irinotekāns (200 mg/m<sup>2</sup> 30 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) un bevacizumabs (7,5 mg/kg 30–90 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām); 118 pacientiem tika nozīmēta ārstēšana ar kapecitabīnu kombinācijā ar oksaliplatīnu plus bevacizumabs: kapecitabīns (1000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundas ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām), un bevacizumabs (7,5 mg/kg 30–90 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām). Terapiju saņēmušajā populācijā dzīvildze bez progresēšanas pēc 6 mēnešiem bija 80 % (XELIRI plus bevacizumabs), salīdzinot ar 74 % (XELOX plus bevacizumabs). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga atbildes reakcija plus daļēja atbildes reakcija) bija 45% (XELOX plus bevacizumabs), salīdzinot ar 47% (XELIRI plus bevacizumabs).

#### Kombinēta ārstēšana metastātiska kolorektāla vēža otrās līnijas terapijā

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma (NO16967) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu metastātiska kolorektāla vēža otrās līnijas 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 7. 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)
<b>Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas</b>			
PAP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
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)
<b>Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas</b>			
PAP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
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/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam seko 7 dienu periods bez šo zāļu lietošanas) un cisplatīnu (80 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Kopumā 156 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> dienā, veicot infūziju 1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām) un cisplatīnu (80 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m<sup>2</sup> divu stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā).
- ECX: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m<sup>2</sup> divu stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā nepārtraukti).
- EOF: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā).
- EOX: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m<sup>2</sup> 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 attiecība 0,86; 95% TI 0,8 - 0,99) un oksaliplatīns nebija mazāk efektīvs par shēmām, kuru pamatā bija cisplatīns (risks attiecība 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 kapecitabīnusaturošām 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 attiecība bija 0,94 (95% TI: 0,89; 1,00,  $p=0,0489$ ), apstiprinot, ka kapecitabīnu ietverošas shēmas ir pārākas par 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<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums, un docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). 256 pētījumā iekļautie pacienti tika nejaušināti izvēlēti docetaksela monoterapijai (100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās 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<sup>2</sup> 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).

## Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma veikt Xeloda pētījumus visās pediatriiskās 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/m<sup>2</sup> dienā. 1. un 14. dienā noteiktie kapecitabīna, 5'-dezoksi-5-fluorcitidīna (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/m<sup>2</sup> kapecitabīna devu pēc ēdienreizes 14. dienā, kapecitabīna, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU un FBAL maksimālā koncentrācija plazmā (C<sub>max</sub>, µg/ml) bija attiecīgi 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 un 5,46. Laiks, kurā tika sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā (T<sub>max</sub>, stundas) bija 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 un 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> līmenis bija 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 un 36,3 µg•h/ml.

### Sadalījums

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 timidīnfosforilāzes (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 timidīnfosforilāzes aktivitāte, kas bija četras reizes lielāka kolorektāla vēža audos, salīdzinot ar apkārtējiem veselīgiem 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 (FUH<sub>2</sub>). Dihidropirimidīnāze sašķelš pirimidīna gredzenu, iegūstot 5-fluor-ureidopropionskābi (FUPA). Rezultātā β-ureido-propionāze sašķelš FUPA par α-fluor-β-alanīnu (FBAL), kas izdalās ar urīnu. Dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) aktivitāte ir ātrumu ierobežojošs solis. DPD deficīts var palielināt kapecitabīna toksiskumu (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktu).

### Eliminācija

Kapecitabīna, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU un FBAL eliminācijas pusperiods (t<sub>1/2</sub>, 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  $1250 \text{ mg/m}^2$  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  $825 \text{ mg/m}^2$  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 neparādījās.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem un pelēm kapecitabīna perorāla lietošana katru dienu izraisīja fluorpirimidīniem raksturīgu toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktu, limfātisko un asinsrades sistēmu. 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 ( $100 \text{ mg/kg}$ ) tika noteikta kardiovaskulāra toksicitāte (piemēram, PR un QT intervālu pagarināšanās), taču to neizraisīja atkārtota perorālu devu lietošana ( $1379 \text{ mg/m}^2$  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,  
mikrokristāliska celuloze,  
magnija stearāts.

*Tabletes apvalks:*

hipromeloze  
titāna dioksīds (E171),  
dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds (E172),  
talks.

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Veids: PVH/PVDH blisteri.

Saturs: 60 apvalkotās tabletes (6 blisteri pa 10 tabletēm).

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Lielbritānija

**8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/00/163/001

**9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 02. februāris 2001.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 02. februāris 2006.

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Palīgviela(s) ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 52 mg bezūdens laktozes

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

Xeloda 500 mg ir persiku krāsas, apvalkota, abpusēji izliekta, iegarenas formas tablete 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).

Xeloda ir indicēts metastātiska kolorektāla vēža ārstēšanai (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Xeloda ir indicēts progresējoša kuņģa vēža pirmās izvēles terapijai kombinācijā ar platīnu saturošiem līdzekļiem (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Xeloda kombinācijā ar docetakselu (skatīt 5.1 apakšpunktu) ir indicēts lokalizēta progresējoša vai metastātiska krūts vēža ārstēšanai pēc neveiksmīgas citotoksiskas ķīmijterapijas. Iepriekšējā terapijas shēmā pacientam jābūt saņēmušam antraciklīnu. Xeloda ir indicēts arī 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/m<sup>2</sup> un 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, ko lieto divreiz dienā (no rīta un vakarā, kas atbilst kopējai dienas devai 2500 mg/m<sup>2</sup>) 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 vēzis un kuņģa vēzis*

Kombinētas terapijas gadījumā kapecitabīna ieteicamā sākumdeva jāsamazina līdz 800–1000 mg/m<sup>2</sup>, ja zāles lieto divreiz dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums, vai līdz 625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā, ja zāles lieto bez pārtraukuma (skatīt 5.1 apakšpunktu). Bioloģiskas izcelsmes zāļu iekļaušana kombinētajā terapijā neietekmē kapecitabīna sākumdevu. Premedikāciju, lai uzturētu atbilstošu šķidrums daudzumu organismā un nodrošinātu pretvemšanas efektu, saskaņā ar cisplatīna zāļu aprakstu jāsaņem 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 progresējoša krūts vēža ārstēšanai ir 1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas, kam seko 7 dienu pārtraukums (1. tabula), kombinācijā ar docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgas i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām. Pacientiem, kas lieto kapecitabīnu un docetaksela kombinēto terapiju, pirms docetaksela lietošanas jāsaņem 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/m<sup>2</sup>

	Devas līmenis 1250 mg/m <sup>2</sup> (divreiz dienā)				
	Pilna deva 1250 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	Mazināta deva (50%)  625 mg/m <sup>2</sup>
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	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/m<sup>2</sup>

Devas līmenis 1000 mg/m <sup>2</sup> (divreiz dienā)					
	Pilna deva 1000 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	Mazināta deva (50%) 500 mg/m <sup>2</sup>
Ķermeņa virsmas laukums (m <sup>2</sup> )	Devā uz lietošanas reizi (mg)	150 mg	500 mg	Devā uz lietošanas reizi (mg)	Devā 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 norādījumi*

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 režīms (3 nedēļu 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 vispārējiem 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 ilgā ciklā kombinācijā ar citām zālēm*  
Devas maiņu toksicitātes dēļ, ja kapecitabīnu lieto 3 nedēļu ilgā ciklā 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 otru zāļu deva.

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

Šis ieteikums ir attiecināms uz visām indikācijām un visām 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 kapecitabīnu un atbilstoši attiecīgajam citu zāļu aprakstam.

### Devas pielāgošana īpašām pacientu grupām

#### *Aknu darbības traucējumi*

Nav pietiekami daudz datu par lietošanas drošību un efektivitāti pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, lai sniegtu ieteikumus par devas pielāgošanu. Nav pieejami dati par cirozes vai hepatīta izraisītiem 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 sākotnējiem vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams mazināt sākumdevu līdz 75 % no sākumdevas 1250 mg/m<sup>2</sup>. Pacientiem ar sākotnēji vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas samazināšana, lietojot sākumdevu 1000 mg/m<sup>2</sup>. 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. Kapecitabīnu lietojot kombinācijā ar citām zālēm, gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) radās vairāk 3. un 4. pakāpes blakusparādību nekā gados jaunākiem pacientiem, to vidū tādas, kuru dēļ lietošana bija jāpārtrauc. Ieteicama ≥ 60 gadu vecu pacientu rūpīga novērošana.

- *Lietojojot 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> divas reizes dienā.
- *Lietojojot kombinācijā ar irinotekānu*: pacientiem pēc 65 gadu vecuma kapecitabīna sākumdevu ieteicams samazināt līdz 800 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā.

#### *Pediātriskā populācija*

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

#### Lietošanas veids

XELODA tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni, 30 minūšu laikā pēc maltītes.

### **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.
- Pacientiem ar zināmu dihidropirimidīna dehidrogenāzes (DPD) deficītu (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- Grūtniecības un zīdīšanas laikā.

- Pacienti ar smagu leikopēniju, neitropēniju vai trombocitopēniju.
- Pacienti ar smagas pakāpes aknu darbības traucējumiem.
- Pacienti ar smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min).
- Vienlaicīga ārstēšana ar sorivudīnu un tā ķīmiskiem struktūranalogiem, piemēram, brivudīnu (skatīt 4.5 apakšpunktu).
- Ja ir kontrindikācijas jebkurām kombinācijā lietojamām zālēm, šīs zāles nedrīkst lietot.

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

*Devas lielumu ierobežojosa toksicitāte* izpaužas ar caureju, sāpēm vēderā, sliktu dūšu, stomatītu un plaukstu–pēdu sindromu (plaukstu un pēdu ādas reakciju, palmāru–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 šķidrums 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 ( $\geq 10$  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. Pacienti ar anoreksiju, astēniju, sliktu dūšu, vemšanu un caureju var strauji attīstīties dehidratācija. Ja rodas 2. (vai augstākas) pakāpes dehidratācija, kapecitabīna terapija nekavējoties jāpārtrauc un dehidratācija jāārstē. Terapiju nedrīkst atsākt līdz dehidratācijas likvidēšanai un provocējošo iemeslu korigēšanai vai kontrolei. Devu maiņai jāatbilst provocējošajām blakusparādībām atbilstoši nepieciešamībai (skatīt 4.2 apakšpunktu).

*Plaukstu – pēdu sindroms* (ko sauc arī par plaukstu–pēdu ādas reakciju vai palmāru–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. 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 jāmazina. 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.

*Kardiotoksicitāte.* Fluorpirimidīna terapija izraisa kardiotoksiskas izpaušmes, 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. Pacienti, 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.* Medikamentu 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).

*Aknu darbības traucējumi.* Tā kā nav pieejami dati par lietošanas drošību 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  $> 3,0 \times$  ANR vai aknu aminotransferāžu (AsAT, AlAT) līmenis paaugstinās  $> 2,5 \times$  ANR. Kapecitabīna monoterapiju var atsākt, kad bilirubīna līmenis pazeminās līdz  $\leq 3,0$  ANR vai aknu aminotransferāžu līmenis pazeminās līdz  $\leq 2,5$  ANR.

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

*DPD deficīts.* Ar 5-FU saistītas retas, negaidītas, smagas toksicitātes (piemēram, stomatīts, caureja, neitropēnija un neitrotoksicitāte) rašanās ir tikusi saistīta ar DPD aktivitātes deficītu. Tādēļ nevar izslēgt pazemināta DPD līmeņa saistību ar pastiprinātu, iespējami letālu 5-FU toksisko iedarbību. Pacientus, kuriem ir noteikts DPD deficīts, nedrīkst ārstēt ar kapecitabīnu (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem, kuriem DPD deficīts nav atpazīts un terapijā lietots kapecitabīns, var rasties dzīvībai bīstama toksicitāte, kas izpaužas kā akūta pārdozēšana (skatīt 4.9 apakšpunktu). Ja radusies 2.-4. pakāpes akūta toksicitāte, terapija nekavējoties jāpārtrauc, līdz izzūd novērotās toksicitātes izpausmes. Pamatojoties uz novērotās toksicitātes sākuma, ilguma un smaguma pakāpes klīnisko izvērtējumu, jāapsver pastāvīga šo zāļu lietošanas pārtraukšana.

*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.

Tā kā šīs zāles par palīgvielu satur bezūdens laktozi, tās nedrīkst lietot pacienti ar šādiem retiem pārmantotiem traucējumiem: galaktozes nepanesamība, Lapp laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

##### Mijiedarbība ar citām zālēm

*Citohroma P-450 2C9 substrāti:* Formāli zāļu 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 apakšpunktu.

*Kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulanti:* pacientiem, kas lietoja kapecitabīnu vienlaikus ar kumarīna atvasinājumu grupas antikoagulantiem, piemēram, varfarīnu un fenpropumonu, 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. Pacientiem, kas lieto fenitoīnu vienlaikus ar kapecitabīnu, regulāri jāpārbauda, vai nav palielināta fenitoīna koncentrācija plazmā.

*Folīnskābe:* pētījumā par kombinētu kapecitabīna un folīnskābes terapiju noteikts, ka folīnskābei nav nozīmīgas ietekmes uz kapecitabīna un tā metabolītu farmakokinētiku. Taču folīnskābe ietekmē kapecitabīna farmakodinamiku un tā var pastiprināt kapecitabīna toksicitāti: Xeloda maksimālā panesamā deva (MPD), lietojot kapecitabīnu intermitējošas shēmas veidā monoterapijā, bija 3000 mg/m<sup>2</sup> dienā, turpretim, lietojot kopā ar folīnskābi (30 mg perorāli 2 reizes dienā), tā bija tikai 2000 mg/m<sup>2</sup> dienā.

*Sorivudīns un tā analogi:* ir ziņots par klīniski nozīmīgu sorivudīna un 5-FU mijiedarbību, kas radās sorivudīnam inhibējot dihidropirimidīna dehidrogenāzi. Šī mijiedarbība, kas izraisa palielinātu fluorpirimidīna toksicitāti, ir iespējami letāla. Tādēļ kapecitabīnu nedrīkst ordinēt vienlaikus ar sorivudīnu vai tā ķīmiskiem struktūranalogiem, piemēram, brivudīnu (skatīt 4.3 apakšpunktu). Jābūt vismaz 4 nedēļas ilgam starplaikam starp ārstēšanas ar sorivudīnu vai tā ķīmisku analogu, piemēram, brivudīnu beigām un kapecitabīna terapijas sākšanu.

*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 galvenajiem 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/m<sup>2</sup> dienā), kapecitabīna MPD bija 2000 mg/m<sup>2</sup> dienā, salīdzinot ar 3000 mg/m<sup>2</sup> dienā, kad kapecitabīns tika lietots monoterapijā.

*Staru terapija:* kapecitabīna MPD, lietojot monoterapijā pēc intermitējošas shēmas, ir 3000 mg/m<sup>2</sup> dienā, bet, lietojot kombinācijā ar staru terapiju taisnās zarnas vēža gadījumā, kapecitabīna MPD ir 2000 mg/m<sup>2</sup> 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 iedarbības, brīvā platīna vai kopējā platīna iedarbības atšķirība.

*Bevacizumabs:* oksaliplatīna klātbūtnē netika konstatēta nekāda klīniski nozīmīga bevacizumaba ietekme uz kapecitabīna vai tā metabolītu farmakokinētiskas raksturlielumiem.

#### Mijiedarbība ar uzturu

Visos klīniskos pētījumos pacientiem tika norādīts lietot kapecitabīnu 30 minūšu laikā pēc ēdienreizes. Tā kā pašreiz pieejamie dati par lietošanas drošību 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 zīdīšanas periods

### 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.

### 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. Pelēm laktācijas periodā pienā atklāts nozīmīgs kapecitabīna un tā metabolītu daudzums. Kapecitabīna terapijas laikā jāpārtrauc zīdīšana.

### Fertilitāte

Nav datu par Xeloda ietekmi uz fertilitāti. Xeloda pivotālajos pētījumos tika iekļautas sievietes fertīlā vecumā un vīrieši, tomēr 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

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

### Apkopojums par drošības profilu

Kapecitabīna vispārējā drošības 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 drošības 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), plaukstu-pēdu sindroms (palmāra-plantāra eritrodizestēzija), nespēks, astēnija, anoreksija, kardiotoksicitāte, pastiprināti nieru darbības traucējumi pacientiem ar iepriekš traucētu nieru darbību un tromboze/embolija.

### Tabulās apkopotās blakusparādības

NBP, kuras pētnieks uzskata par iespējami, varbūtēji vai nenozīmīgi saistītām ar kapecitabīna lietošanu, minētas 4. tabulā kapecitabīna 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), drošības datu apkopotā analīze. NBP pievienota attiecīgajai biežuma grupai atbilstoši kopējai sastopamībai pēc apkopotām drošības datu analīzēm.

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

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3.-4. pakāpes) vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	<i>Herpes</i> 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
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Anoreksija	Dehidratācija, samazināta ķermeņa masa	Diabēts, hipokaliēmija, ēstgribas traucējumi, vājš barojums, hipertrigliceridēmija

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3.-4. pakāpes) vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Bezmiegs, depresija	Apjukuma stāvoklis, panikas lēkme, depresīvs garastāvoklis, samazināta dzimumtieksme
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	-	Galvas sāpes, letarģija, reibonis, parestēzija, garšas traucējumi	Afāzija, atmiņas traucējumi, ataksija, sinkope, līdzsvara traucējumi, jušanas traucējumi, perifēra neiropātija
<i>Acu bojājumi</i>	-	Pastiprināta asarošana, konjunktivīts, acu kairinājums	Samazināts redzes asums, redzes dubultošanās
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	-	-	<i>Vertigo</i> , sāpes ausī
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	-	-	Nestabila stenokardija, stenokardija, miokarda išēmija, priekškambaru mirdzēšana, aritmija, tahikardija, sinusa tahikardija, sirdsklauves
<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
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Caureja, vemšana, slikta dūša, stomatīts, sāpes vēderā	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana, aizcietējums, sāpes vēdera augšējā daļā, dispepsija, meteorisms, sausums mutē	Zarnu nosprostojums, ascīts, enterīts, gastrīts, disfāģija, sāpes vēdera lejasdaļā, ezofagīts, vēdera uzpūšanās, gastroezofageāla atvīļņa slimība, kolīts, asinis izkārnījumos

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Retāk</b> <i>Smagas un/vai dzīvībai bīstamas (3.-4. pakāpes) vai ko uzskata par medicīniski nozīmīgām</i>
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Hiperbilirubinēmija, novirzes aknu funkcionālajos testos	Dzelte
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Plauktu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms	Izsitumi, alopēcija, eritēma, sausa āda, nieze, ādas hiperpigmentācija, makulāri izsitumi, ādas zvīņošanās, dermatīts, pigmentācijas traucējumi, nagu bojājumi	Ādas pūslīšu veidošanās, ādas čūla, izsitumi, nātrene, fotosensitivitātes reakcija, plauktu eritēma, sejas pietūkums, purpura, starojuma „atmiņas” sindroms
<i>Skeleta-muskuļu un saiņstaudu sistēmas bojājumi</i>	-	Sāpes ekstremitātēs, sāpes mugurā, artralģija	Locītavu pietūkums, sāpes kaulos, sāpes sejā, skeleta muskuļu stīvums, muskuļu vājums
<i>Nieru un urīnizvades sistēmastraucējumi</i>			Hidronefroze, urīna nesaturēšana, hematūrija, niktūrija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	-	-	Asiņošana no maksts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Nespēks, astēnija	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, perifēra tūska, nespēks, sāpes krūšu kurvī	Tūska, drudzis, gripai līdzīga slimība, drebuļi, paaugstināta ķermeņa temperatūra

**Kapecitabīns kombinētajā terapijā:**

5. tabulā uzskaitīto NBP, kas saistītas ar kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar dažādām ķīmijterapijas shēmām dažādu indikāciju gadījumā, pamatā ir drošības 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 kapecitabīnu kombinētā terapijā, atbilst NBP, kas novērotas kapecitabīna monoterapijā vai monoterapijā ar kombinētas terapijas zālēm (literatūrā un/vai atbilstošā zāļu aprakstā).

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

5. tabula Kopsavilkums par NBP, kas novērotas 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>
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	-	<i>Herpes zoster</i> , urīnceļu infekcija, mutes dobuma kandidoze, augšējo elpceļu infekcija, iesnas, gripa, +infekcija, mutes herpes
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	+Neitropēnija, +leikopēnija, +anēmija, +neitropēniskais drudzis, trombocitopēnija	Kaulu smadzeņu nomākums, +febrila neitropēnija
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		Paaugstināta jutība
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Pavājināta ēstgriba	Hipokaliēmija, hiponatriēmija, hipomagniēmija, hipokalciēmija, hiperglikēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>	-	Miega traucējumi, trauksme
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Parestēzija, disestēzija, perifēra neiropatija, perifēra sensora neiropatija, 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 kurvja un videnes slimības</i>	Rīkles iekaisums, rīkles dizestēzija	Žagas, faringolaringeālas sāpes, disfonija
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Aizcietējums, dispepsija	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana, čūlas mutes dobumā, gastrīts, vēdera uzpūšanās, gastroezofageālā atvīlņa slimība, sāpes mutē, rīšanas grūtības, rektāla asiņošana, sāpes vēdera lejasdaļā, mutes dizestēzija, mutes parestēzija, mutes hipoestēzija, nepatīkama sajūta vēderā
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Aknu darbības traucējumi

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Ļoti bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>	<b>Bieži</b> <i>Visas pakāpes</i>
<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, proteīnūrija, samazināts kreatinīna nieru klīrenss, dizūrija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Paaugstināta ķermeņa temperatūra, vājums, <sup>+</sup> letarģija, temperatūras nepanesība	Glotādas iekaisums, ekstremitātes sāpes, sāpes, drebuļi, sāpes krūtīs, gripai līdzīga slimība, <sup>+</sup> drudzis, ar infūziju saistīta reakcija, reakcija injekcijas vietā, sāpes infūzijas vietā, sāpes injekcijas vietā
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	-	Kontūzija

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

#### Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas lietošanas laikā konstatētas šādas papildus nozīmīgas blakusparādības:

6. tabula Kopsavilkums par pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņotajām kapecitabīna blakusparādībām

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Reti</b>
<i>Acu bojājumi</i>	Asaru kanāla stenoze, radzenes bojājumi, keratīts, punktveida keratīts
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Kambaru fibrilācija, QT pagarinājums, <i>torsade de pointes</i> , bradikardija, asinsvadu spazmas
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Aknu mazspēja, holestātisks hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Ādas sarkanā vilkēde

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Plaukstu-pēdu sindroms (skatīt 4.4 apakšpunktu)*

Lietojot 1250 mg/m<sup>2</sup> 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/doksetaksela grupā metastātiska krūts vēža ārstēšanā. Lietojot 1000 mg/m<sup>2</sup> 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%) pacientu 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  $\geq 1$ ).

#### *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 saistīti 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 saistīti ar samazinātu caurejas rašanās risku: lielāka kumulatīvā kapecitabīna deva ( $0,1 \cdot \text{kg}$ ) 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 klīniskas drošības 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 klīniskās drošības datiem 7 klīniskos pētījumos, encefalopātija tika saistīta arī ar kapecitabīna monoterapijas lietošanu ar biežumu mazāku par 0,1%.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti (skatīt 4.2 apakšpunktu)*

Drošības datu analīzes  $\geq 60$  gadus veciem pacientiem, kas ārstēti ar kapecitabīna monoterapiju, un pacientu, kas ārstēti ar kapecitabīna un docetaksela kombinētu terapiju, analīzes 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  $\geq 60$  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.

## 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), ATKĶ kods: L01B C06.

Kapecitabīns ir necitotoksisks 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 stadijas 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<sup>2</sup> divreiz dienā 2 nedēļas, pēc tam 1 nedēļu ilgā pārtraukums, veicot šos 3 nedēļu ciklus 24 nedēļas) vai 5-FU un leikovorīnu (Meijo klīnikas shēma: 20 mg/m<sup>2</sup> leikovorīna i.v., pēc tam 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU i.v. 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, dzīvildzes bez slimības pazīmēm un kopējas dzīvildzes risks attiecība bija 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 pārākums, 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 pārākums 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 Kapecitabīns (1000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā 2 nedēļas, kam seko 1 nedēļu ilgā periods bez zālēm) kombinācijā ar

oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 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 analizē ITT populācijā XELOX bija nozīmīgi pārāks 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 riska 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> leukovorīna i.v., pēc tam 425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU i.v. 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 līnijas 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 līnijas 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 7. tabulā.

7. tabula Ārstēšanas shēmas pētījumā NO16966 (mCRC)

	Terapija	Sākumdeva	Shēma
FOLFOX-4 vai FOLFOX-4 + bevacizumabs	Oksaliplatīns	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 2 nedēļām
	Leikovorīns 5-fluoruracils	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolus, pēc tam 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 h	Leikovorīns 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām 5-fluoruracils i.v. bolus/infūzijā, katru 1. un 2. dienā ik pēc 2 nedēļām
	Placebo vai bevacizumabs	5 mg/kg i.v. 30- 90 min	1. dienā pirms FOLFOX-4, ik pēc 2 nedēļām
XELOX vai XELOX+ bevacizumabs	Oksaliplatīns	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 h	Oksaliplatīns 1. dienā ik pēc 3 nedēļām
	Kapecitabīns	1000 mg/m <sup>2</sup> perorāli divreiz dienā	Kapecitabīns perorāli divreiz dienā 2 nedēļas (pēc tam 1 nedēļa bez ārstēšanas)
	Placebo vai bevacizumabs	7,5 mg/kg i.v. 30- 90 min	1. dienā pirms XELOX, ik pēc 3 nedēļām
5-fluoruracils: i.v. bolus injekcija uzreiz pēc leukovorīna			

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 8. tabulu). Rezultāti liecina, ka kopējās dzīvildzes ziņā XELOX ir pielīdzināms FOLFOX-4 (skatīt 8. 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 (risks attiecība 1,01; 97,5 % TI 0,84 - 1,22). Vidējais novērošanas ilgums primāro analīžu laikā terapiju saņēmušajā populācijā bija 1,5 gadi; 8. 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 risks 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.

8. tabula Pētījuma NO 16966 līdzvērtības analīzes galvenie efektivitātes rezultāti

PRIMĀRĀ ANALĪZE			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N=967; ITT**: N=1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N= 1017)	
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (97,5 % TI)
<b>Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas</b>			
PPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
PPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
<b>PAPILDU NOVĒROŠANA PĒC 1 GADA</b>			
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		RA (97,5% TI)
<b>Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas</b>			
PPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
PPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP=piemēroto pacientu populācija; \*\*ITT=terapijai paredzēto pacientu populācija.

Randomizēta, kontrolēta III fāzes pētījuma (CAIRO) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu pirmās līnijas terapijā, 1000 mg/m<sup>2</sup> lielā sākumdevā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 820 pacienti tika nejaušināti iedalīti, lai saņemtu vai nu secīgu ārstēšanu (n=410), vai kombinētu ārstēšanu (n=410). Secīgu ārstēšanu veidoja pirmās līnijas terapija ar kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas), otrās līnijas terapija ar irinotekānu (350 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) un trešās līnijas terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) un oksaliplatīnu (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā). Kombinētu ārstēšanu veidoja pirmās līnijas terapija ar kapecitabīna (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) kombinācijā ar irinotekānu (250 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā) (XELIRI) un otrās līnijas terapija ar kapecitabīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> divas reizes dienā 14 dienas) plus oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā). Visi ārstēšanas cikli tika nozīmēti ar 3 nedēļu intervālu. Pirmās līnijas 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.

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta II fāzes pētījuma (AIO KRK 0604) starpanalīzes dati apstiprina kapecitabīna lietošanu pirmās līnijas terapijā, 800 mg/m<sup>2</sup> lielā devā 2 nedēļas ik pēc 3 nedēļām, kombinējot ar irinotekānu un bevacizumabu, ārstējot pacientus ar metastātisku kolorektālu vēzi. 115 pacientiem nejaušināti tika nozīmēta ārstēšana ar kapecitabīnu kombinācijā ar irinotekānu (XELIRI) un bevacizumabu: kapecitabīns (800 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), irinotekāns (200 mg/m<sup>2</sup> 30 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām) un bevacizumabs (7,5 mg/kg 30–90 minūtes ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām); 118 pacientiem tika nozīmēta ārstēšana ar kapecitabīnu kombinācijā ar oksaliplatīnu plus bevacizumabs: kapecitabīns (1000 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā divas nedēļas, kam sekoja 7 dienu pārtraukums), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundas ilgas infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām),

un bevacizumabs (7,5 mg/kg 30–90 minūtes ilgās infūzijas veidā 1. dienā un ik pēc 3 nedēļām). Terapiju saņēmušajā populācijā dzīvildze bez progresēšanas pēc 6 mēnešiem bija 80 % (XELIRI plus bevacizumabs), salīdzinot ar 74% (XELOX plus bevacizumabs). Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga atbildes reakcija plus daļēja atbildes reakcija) bija 45% (XELOX plus bevacizumabs), salīdzinot ar 47% (XELIRI plus bevacizumabs).

#### Kombinēta ārstēšana metastātiska kolorektāla vēža otrās līnijas terapijā

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma (NO16967) dati apstiprina kapecitabīna lietošanu kombinācijā ar oksaliplatīnu metastātiska kolorektāla vēža otrās līnijas 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 saņemt ārstēšanai ar XELOX vai FOLFOX-4. Par XELOX un FOLFOX-4 lietošanas shēmu (bez placebo vai bevacizumaba pievienošanas) lasiet 7. 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 iekļauti arī analīzes, 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)	RA (95% TI)
Populācija	Vidējais laiks līdz gadījumam (dienas)		
<b>Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas</b>			
PAP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
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)
<b>Rādītājs: dzīvildze bez progresēšanas</b>			
PAP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Rādītājs: kopējā dzīvildze</b>			
PAP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PAP=protokolam atbilstošā populācija; \*\*ITT = terapijai paredzētā pacientu populācija

#### Progresējošs kuņģa vēzis

Daudzcentru, randomizēta, kontrolēta III fāzes klīniskā pētījuma pacientiem ar progresējošu kuņģa vēzi dati apliecinā kapecitabīna lietošanas nozīmi progresējoša kuņģa vēža (ML17032) pirmās izvēles terapijā. Šajā pētījumā 160 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar kapecitabīnu (1000 mg/ m<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam seko 7 dienu periods bez šo zāļu lietošanas) un cisplatīnu (80 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). Kopumā 156 pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> dienā, veicot infūziju 1. – 5. dienā ik pēc 3 nedēļām) un cisplatīnu (80 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m<sup>2</sup> divu stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā).
- ECX: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), cisplatīns (60 mg/m<sup>2</sup> divu stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m<sup>2</sup> divreiz dienā nepārtraukti).
- EOF: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> dienā ilgstošas infūzijas veidā centrālajā vēnā).
- EOX: epirubicīns (50 mg/m<sup>2</sup> bolus veidā 1. dienā ik pēc 3 nedēļām), oksaliplatīns (130 mg/m<sup>2</sup> 2 stundu ilgās infūzijas veidā 1. dienā ik pēc trīs nedēļām) un kapecitabīns (625 mg/m<sup>2</sup> 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 attiecība 0,86; 95% TI 0,8 - 0,99), un oksaliplatīns nebija mazāk efektīvs par shēmām, kuru pamatā bija cisplatīns (risks attiecība 0,92; 95% TI 0,80 - 1,1). 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 mēneši ārstēšanas shēmai, kas 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 analizē tika iekļauti 3097 pacienti, kas ārstēti ar kapecitabīnu saturošām shēmām un 3074 pacienti, kas ārstēti ar 5-FU saturošām shēmām. 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 attiecība bija 0,94 (95% TI: 0,89; 1,00, p=0,0489), apstiprinot, ka kapecitabīnu ietverošas shēmas ir pārākas par 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<sup>2</sup> divas reizes dienā 2 nedēļas, kam sekoja 1 nedēļas pārtraukums, un docetakselu 75 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās i.v. infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām). 256 pētījumā iekļautie pacienti tika nejaušināti izvēlēti docetaksela monoterapijai (100 mg/m<sup>2</sup> 1 stundu ilgās 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 klīnisku pētījumu dati pamato kapecitabīna lietošanu monoterapijā to pacientu ārstēšanai, kam biju neveiksmīga taksānu terapija un antraciklīnu saturoša ķīmijterapija vai kam nav indicēta turpmāka antraciklīna terapija. Šajos pētījumos pavisam 236 pacienti saņēma kapecitabīnu (1250 mg/m<sup>2</sup> 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) salīdzinot ar 691 dienu (95% TI 638; 754) ar riska attiecību 0,61 (95% TI 0,56; 0,66).

### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma veikt Xeloda pētījumus visās pediatriiskās 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/m<sup>2</sup> dienā. 1. un 14. dienā noteiktie kapecitabīna, 5'-dezoksi-5-fluorcitidīna (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/m<sup>2</sup> kapecitabīna devu pēc ēdienreizes 14. dienā, kapecitabīna, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU un FBAL maksimālā koncentrācija plazmā (C<sub>max</sub>, µg/ml) bija attiecīgi 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 un 5,46. Laiks, kurā tika sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā (T<sub>max</sub>, stundas) bija 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 un 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> līmenis bija 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 un 36,3 µg•h/ml.

### Sadalījums

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 timidīnfosforilāzes (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 timidīnfosforilāzes 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 (FUH<sub>2</sub>). 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/m<sup>2</sup> kapecitabīnu divas reizes dienā, tika analizēta populācijas farmakokinētika. Dzimumam, sākotnēji esošām vai neesošām aknu metastāzēm, Karnofska funkcionālam stāvoklim, kopējā bilirubīna, seruma albumīna, AIAT 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 radušies 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/m<sup>2</sup> 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'-DFCR, 5'-DFUR un 5'-FU) būtiskas atšķirības neparādījās.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem un pelēm kapecitabīna perorāla lietošana katru dienu izraisīja fluorpirimidīniem raksturīgu toksisku ietekmi uz kuņģa-zarnu



traktu, limfātisko un asinsrades sistēmu. 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/m<sup>2</sup> 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,  
mikrokristāliska celuloze,  
magnija stearāts.

*Tabletes apvalks:*

hipromeloze,  
titāna dioksīds (E171),  
dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds (E172),  
talks.

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

Veids: PVH/PVDH blisteri.

Saturs: 120 apvalkotās tabletes (12 blisteri pa 10 tabletēm).

## **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Lielbritānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/00/163/002

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 02. februāris 2001.  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 02. februāris 2006.

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

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

## **A. RAŽOTĀJS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vācija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles, kurām ir parakstīšanas ierobežojumi (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2 apakšpunkts )

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts 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 atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts 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.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA 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)**

1 apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī bezūdens laktozi, krāsvielas - titāna dioksīdu (E171), dzelteni un sarkano dzelzs oksīdu (E172), un citas sastāvdaļas.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

60 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**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

**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**

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS 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



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeloda 150 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Roche Registration Ltd.

**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)**

1 apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī bezūdens laktozi, krāsvielas - titāna dioksīdu (E171), dzelteni un sarkano dzelzs oksīdu (E172), un citas sastāvdaļas.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

120 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

**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

**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**

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Lielbritānija

**12. REĢISTRĀCIJAS 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

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Xeloda 500 mg apvalkotās tabletes  
Capecitabine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Roche Registration Ltd.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Xeloda 150 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, vaicājiet 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 ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Xeloda un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas 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 pie zāļu grupas, ko dēvē par “citostatiskām zālēm”, kas pārtrauc vēža šūnu augšanu. Xeloda satur 150 mg kapecitabīna, kas nemainītā veidā nav citostatiskas zāles. Tikai pēc uzsūkšanās organismā tas pārveidojas (pārsvarā audzēja audos, salīdzinot ar veselīgiem 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 jāzina pirms Xeloda lietošanas**

**Nelietojiet Xeloda šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret kapecitabīnu vai kādu citu (6. sadaļā 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 leikocītu vai trombocītu skaits asinīs (leikopēnija, neutropēnija vai trombocitopēnija);
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir atklāts uracila un timīna vielmaiņā iesaistītā enzīma dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) trūkums vai
- ja Jūs pašlaik tiekat vai esat bijis ārstēts pēdējās 4 nedēļās ar brivudīnu, sorivudīnu vai līdzīgu grupu zālēm *herpes zoster* (vējbaku vai jostas rozes) terapijas ietvaros.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Xeloda lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- 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 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

**DPD deficīts:** DPD deficīts ir rets, jau piedzimstot esošs stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības traucējumiem, taču izpaužas noteiktu zāļu lietošanas laikā. Ja Jums ir neatklāts DPD deficīts un lietojat Xeloda, Jums var rasties iepriekš norādītās blakusparādības smagā formā. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja esat noraizējies par kādu no iepriekš minētām blakusparādībām vai Jums radušās citas blakusparādības, kas nav norādītas šajā lietošanas instrukcijā (skatīt 4. sadaļu „Iespējamās blakusparādības”).

### **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. Jums jāievēro īpaša piesardzība, ja lietojat šādas zāles:

- zāles podagras ārstēšanai (allopurinolu),
- asinis šķidrinošas zāles (kumarīnu, varfarīnu),
- atsevišķus pretvīrusu līdzekļus (sorivudīnu un brivudīnu),
- medikamentus krampju lēkmju vai trīces ārstēšanai (fenitoīnu),
- alfa interferonu vai
- staru terapiju un dažas zāles vēža ārstēšanai (folīnskābi, oksaliplatīnu, bevacizumabu).

### **Xeloda kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

Jums jālieto Xeloda ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēdienreizes.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Pirms ārstēšanas sākšanas Jums jāpaziņo ārstam, ja esat grūtniece, Jums ir aizdomas par to vai ja plānojat grūtniecību. Jūs nedrīkstat lietot Xeloda, ja esat grūtniece vai Jums par to ir aizdomas. Xeloda lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Xeloda satur bezūdens laktozi**

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

### 3. Kā lietot Xeloda

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

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

Xeloda tabletes **jānorij veselas kopā ar ūdeni un 30 minūšu laikā pēc ēdienreizes.**

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/m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>, un viņam jālieto 5 tabletes pa 500 mg divas reizes dienā.

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 pieaugušiem parasti ir mazāka nekā 1250 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, un *Jums* var būt nepieciešams lietot tabletes citādākos laika periodos (piemēram, katru dienu, bez pārtraukuma perioda).

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).
- Svarīgi, lai Jūs lietotu visas zāles pēc ārsta norādījumiem.

#### **Ja esat lietojis Xeloda vairāk, nekā noteikts**

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

*Jums* var rasties šādas blakusparādības: slikta dūša vai vemšana, caureja, zarnu vai mutēs 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 un nedivkāršojiet nākamo 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.

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.

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām, lietojot Xeloda vienu pašu, ļoti bieži novērotas blakusparādības, kas var rasties vairāk nekā 1 personai no 10, 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:

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 atvilkšanās no kuņģa), asinis fēcēs,
- dzelte (āda un acu baltumi kļūst dzelteni),
- 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.

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,
- nerva 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).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 000 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.

### **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.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet 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 (katra apvalkotā tablete satur 150 mg kapecitabīna) (*capecitabine*).
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: bezūdens laktoze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, mikrokristāliska celuloze, magnija stearāts;
  - tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks.

### **Xeloda ārējais izskats un iepakojums**

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

Xeloda 150 mg apvalkoto tablešu iepakojumā ir 60 apvalkoto tablešu (6 blisteri pa 10 tabletēm).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Lielbritānija

Ražotājs:

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Simi: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7 039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

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

## Lietošanas instrukcija: Informācija lietotājam

### 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, vaicājiet 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 ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Xeloda un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas 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 pie zāļu grupas, ko dēvē par “citostatiskām zālēm”, kas pārtrauc vēža šūnu augšanu. Xeloda satur 500 mg kapecitabīna, kas nemainītā veidā nav citostatiskas zāles. Tikai pēc uzsūkšanās organismā tas pārveidojas (pārsvarā audzēja audos, salīdzinot ar veselīgiem 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 jāzina pirms Xeloda lietošanas**

**Nelietojiet Xeloda šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret kapecitabīnu vai kādu citu (6. sadaļā 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 leikocītu vai trombocītu skaits asinīs (leikopēnija, neitropēnija vai trombocitopēnija);
- ja Jums ir smagi aknu vai nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir atklāts uracila un timīna vielmaiņā iesaistītā enzīma dihidropirimidīndehidrogenāzes (DPD) trūkums vai
- ja Jūs pašlaik tiekat vai esat bijis ārstēts pēdējās 4 nedēļās ar brivudīnu, sorivudīnu vai līdzīgu grupu zālēm *herpes zoster* (vējbaku vai jostas rozes) terapijas ietvaros.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā:**

Pirms Xeloda lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir aknu vai nieru slimības;
- 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 (neuropātija);
- ja Jums ir kalcija līdzsvara traucējumi organismā (var atklāt asins izmeklējumos);
- ja Jums ir cukura diabēts;
- 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

**DPD deficīts:** DPD deficīts ir rets, jau piedzimstot esošs stāvoklis, kas parasti nav saistīts ar veselības traucējumiem, taču izpaužas noteiktu zāļu lietošanas laikā. Ja Jums ir neatklāts DPD deficīts un lietojat Xeloda, Jums var rasties iepriekš norādītās blakusparādības smagā formā. Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja esat noraizējies par kādu no iepriekš minētām blakusparādībām vai Jums radušās citas blakusparādības, kas nav norādītas šajā lietošanas instrukcijā (skatīt 4. sadaļu „Iespējamās blakusparādības”).

### **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. Jums jāievēro īpaša piesardzība, ja lietojat šādas zāles:

- zāles podagras ārstēšanai (allopurinolu),
- asinis šķidrinošas zāles (kumarīnu, varfarīnu),
- atsevišķus pretvīrusu līdzekļus (sorivudīnu un brivudīnu),
- medikamentus krampju lēkmju vai trīces ārstēšanai (fenitoīnu),
- alfa interferonu vai
- staru terapiju un dažas zāles vēža ārstēšanai (folīnskābi, oksaliplatīnu, bevacizumabu).

### **Xeloda kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

Jums jālieto Xeloda ne vēlāk kā 30 minūtes pēc ēdienreizes.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Pirms ārstēšanas sākšanas Jums jāpaziņo ārstam, ja esat grūtniece, Jums ir aizdomas par to vai ja plānojat grūtniecību. Jūs nedrīkstat lietot Xeloda, ja esat grūtniece vai Jums par to ir aizdomas. Xeloda lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

### **Xeloda satur bezūdens laktozi.**

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

### 3. Kā lietot Xeloda

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

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

Xeloda tabletes **jānorij veselas kopā ar ūdeni un 30 minūšu laikā pēc ēdienreizes.**

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/m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>, un viņam jālieto 5 tabletes pa 500 mg divas reizes dienā.

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 pieaugušiem parasti ir mazāka nekā 1250 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma, un *Jums* varbūt nepieciešams lietot tabletes citādākos laika periodos (piemēram, katru dienu, bez pārtraukuma perioda).

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 šīs tabletes no **rīta un vakarā**, kā noteicis ārsts.
- Lietojiet tabletes **30 minūšu laikā pēc ēdienreizes** (brokastīm un vakariņām).
- Svarīgi, lai *Jūs* lietotu visas zāles pēc ārsta norādījumiem.

#### **Ja esat lietojis Xeloda vairāk nekā noteikts**

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

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

#### **Ja esat aizmirsis lietot Xeloda**

Nelietojiet šo devu vēlāk un nedivkāršojiet nākamo 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., fenpropukumonu), 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.

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.

Bez iepriekš minētajām blakusparādībām, lietojot Xeloda vienu pašu, ļoti bieži novērotas blakusparādības, kas var rasties vairāk nekā 1 personai no 10, 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:

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, pneimoniya 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 nosprostojums, šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā, tievās vai resnās zarnas, kuņģa vai barības vada iekaisums, sāpes vēdera apakšdaļā, diskomforta sajūta vēderā, grēmas (pārtikas atvilkis no kuņģa), asinis fēcēs,
- dzelte (āda un acu baltumi kļūst dzelteni),
- čūlas un pūšļi uz ādas, ādas reakcija pret saules gaismu, plauktu apsārtums, sejas pietūkums vai sāpes,
- locītavu pietūkums vai stīvums, kaulu sāpes, muskuļu vājums vai stīvums,
- šķidruma uzkrāšanās nierēs, biežāka urinēšana naktī laikā, urīna nesaturēšana, asinis urīnā, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (nieru disfunkcijas izpausme),
- neparasta asiņošana no maksts,
- pietūkums (tūska), drudzis un drebuļi.

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,
- nerva 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).

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

- asaru kanāla sašaurināšanās vai nosprostojums (asaru kanāla stenoze),
- aknu mazspēja,
- iekaisums, kas izraisa žults izvadīšanas disfunkciju vai nosprostojumu (holestātisks hepatīts), - specifiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (QT intervāla pagarināšanās),
- noteikta veida aritmija (arī kambaru fibrilācija, *torsade 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.

## **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 [kontakttinformāciju](#)\*. 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.

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

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet 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 (katra apvalkotā tablete satur 500 mg kapecitabīna) (*capecitabine*).
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: bezūdens laktoze, kroskarmelozes nātrija sāls, hipromeloze, mikrokristāliska celuloze, magnija stearāts;
  - tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), dzeltenais un sarkanais dzelzs oksīds (E172), talks.

### **Xeloda ārējais izskats un iepakojums**

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

Xeloda 500 mg apvalkoto tablešu iepakojumā ir 120 apvalkoto tablešu (12 blisteri pa 10 tabletēm).

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:  
Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Lielbritānija

Ražotājs:  
Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Vācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

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