

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Capecitabine medac 150 mg plėvele dengtos tabletės
Capecitabine medac 500 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Capecitabine medac 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg kapecitabino.

Capecitabine medac 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg kapecitabino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Capecitabine medac 150 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 7 mg bevandenės laktozės.

Capecitabine medac 500 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Capecitabine medac 150 mg plėvele dengtos tabletės
Plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rausvai oranžinės spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, 11,4 mm ilgio ir 5,3 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „150“, kita - lygi.

Capecitabine medac 500 mg plėvele dengtos tabletės
Plėvele dengtos tabletės yra rausvai oranžinės spalvos, pailgos, abipus išgaubtos, 15,9 mm ilgio ir 8,4 mm pločio, vienoje pusėje įspausta žyma „500“, kita - lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Capecitabine medac skirtas:

- pacientų po gaubtinės žarnos III stadijos (Duke C stadijos) vėžio operacijos adjuvantiniam gydymui (žr. 5.1 skyrių).
- metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio gydymui (žr. 5.1 skyrių).
- pirmaeiliam išplitusio skrandžio vėžio gydymui, derinant su platinos preparatais (žr. 5.1 skyrių).
- vietiškai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio gydymui, deriant su docetakseliu (žr. 5.1 skyrių), po nesėkmingos citotoksinės chemoterapijos. Ankstesniam gydymui turėjo būti vartota antraciklino.
- vietiškai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio monoterapijai, kai chemoterapija taksanais ir antraciklinu buvo nesėkminga arba kai tolesnis gydymas antraciklinais pacientams neskirtinas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Capecitabine medac gali skirti tik kvalifikuotas, gydymo priešnavikiniais vaistiniais preparatais patirties turintis gydytojas. Visų pacientų būklę pirmojo gydymo ciklo metu rekomenduojama atidžiai stebėti.

Gydymą reikia nutraukti, jeigu liga progresuoja arba atsiranda netoleruojamas toksinis poveikis. Standartinės ir sumažintos dozės apskaičiavimai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, kai pradinė Capecitabine medac dozė yra 1 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto ir 1 000 mg/m² kūno paviršiaus ploto, pateikti atitinkamai 1 ir 2 lentelėje.

Dozavimas

Rekomenduojamas dozavimas (žr. 5.1 skyrių):

Monoterapija

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų bei krūties vėžys

Gydant vien kapecitabinu, rekomenduojama pradinė jo dozė adjuvantiniam gaubtinės žarnos vėžio gydymui, metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiui arba lokaliai išplitusiam ar metastazavusiam krūties vėžiui gydyti - po 1 250 mg/m² du kartus per parą (rytą ir vakare; t.y. bendra paros dozė – 2 500 mg/m²) 14 dienų, paskui darant 7 dienų pertrauką. Adjuvantinį gydymą pacientams, kurie serga III stadijos gaubtinės žarnos vėžiu, rekomenduojama skirti iš viso 6 mėnesius.

Kombinuotas gydymas

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų bei skrandžio vėžys

Kombinuoto gydymo metu kapecitabinu skiriant vartoti du kartus per parą 14 dienų, po to darant 7 dienų pertrauką, rekomenduojamą pradinę dozę reikia mažinti iki 800 - 1 000 mg/m², skiriant vartoti du kartus per parą be pertraukų - iki 625 mg/m² (žr. 5.1 skyrių). Skiriant kartu su irinotekanu, rekomenduojama pradinė dozė yra 800 mg/m² du kartus per parą 14 dienų, po kurių daroma 7 dienų pertrauka, derinant su 200 mg/m² irinotekano pirmąjį dieną. Bevacizumabo įtraukimas į kombinuotą gydymą pradinei kapecitabino dozei poveikio neturi. Remiantis cisplatinos charakteristikų santrauka, pacientams, kurie gydomi kapecitabino ir cisplatinos deriniu, siekiant palaikyti adekvačią hidraciją ir slopinti vėmimą, prieš cisplatinos vartojimą turi būti pradedama premedikacija. Remiantis oksaliplatinos charakteristikų santrauka, pacientams, kurie gydomi kapecitabino ir oksaliplatinos deriniu, rekomenduojama skirti premedikaciją antiemetikais. III stadijos gaubtinės žarnos vėžiu sergantiems pacientams rekomenduojama skirti 6 mėnesių trukmės adjuvantinį gydymą.

Krūties vėžys

Kai kartu vartojama docetakselio (kurio 75 mg/m² per vieną valandą sulašinama į veną kas 3 savaites), rekomenduojama pradinė kapecitabino dozė metastazavusiam krūties vėžiui gydyti - po 1 250 mg/m² du kartus per parą 14 dienų; paskui daroma 7 dienų pertrauka. Remiantis docetakselio charakteristikų santrauka, pacientams, kurie gydomi kapecitabino ir docetakselio deriniu, prieš docetakselio vartojimą reikia skirti premedikaciją geriamuoju kortikosteroidu, pvz., deksametazonu.

Capecitabine medac dozės apskaičiavimai

1 lentelė Standartinės ir sumažintos dozės apskaičiavimai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, kai pradinė kapecitabino dozė yra 1 250 mg/m²

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Dozė po 1 250 mg/m ² (du kartus per parą)				
	Visa dozė 1 250 mg/m ²	150 mg tablečių ir (arba) 500 mg tablečių skaičius per vieną kartą (ši dozė turi būti vartojama rytą ir vakare)		Sumažinta dozė (75 %) 950 mg/m ²	Sumažinta dozė (50 %) 625 mg/m ²
Skiriama dozė (mg)	150 mg	500 mg	skiriama dozė (mg)	skiriama dozė (mg)	
≤ 1,26	1 500	-	3	1 150	800
1,27 - 1,38	1 650	1	3	1 300	800
1,39 - 1,52	1 800	2	3	1 450	950
1,53 - 1,66	2 000	-	4	1 500	1 000
1,67 - 1,78	2 150	1	4	1 650	1 000
1,79 - 1,92	2 300	2	4	1 800	1 150
1,93 - 2,06	2 500	-	5	1 950	1 300
2,07 - 2,18	2 650	1	5	2 000	1 300
≥ 2,19	2 800	2	5	2 150	1 450

2 lentelė Standartinės ir sumažintos dozės apskaičiavimai, atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą, kai pradinė kapecitabino dozė yra 1 000 mg/m²

Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Dozė po 1 000 mg/m ² (du kartus per parą)				
	Visa dozė 1 000 mg/m ²	150 mg tablečių ir (arba) 500 mg tablečių skaičius per vieną kartą (ši dozė reikia vartoti rytą ir vakare)		Sumažinta dozė (75 %) 750 mg/m ²	Sumažinta dozė (50 %) 500 mg/m ²
Skiriama dozė (mg)	150 mg	500 mg	Skiriama dozė (mg)	Skiriama dozė (mg)	
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39 - 1,52	1 450	3	2	1 100	750
1,53 - 1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67 - 1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79 - 1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93 - 2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07 - 2,18	2 150	1	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

Dozavimo pakeitimai gydymo metu

Bendrosios nuorodos

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

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

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

*Pagal Kanados nacionalinio vėžio instituto klinikinio tyrimo grupės (KNVI KTG) bendruosius toksiškumo kriterijus (1 versiją) arba JAV nacionalinio vėžio instituto vėžio gydymo vertinimo programos nepageidaujamų reiškiųjų bendrosios terminologijos kriterijus (NRBTK), 4.0 versiją. Apie plaštakų ir pėdų sindromą (PPS) bei hiperbilirubinemiją žr. 4.4 skyrių.

Hematologija

Pacientų, kurių pradinis neutrofilų skaičius yra $< 1,5 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius yra $< 100 \times 10^9/l$, gydyti kapecitabinu negalima. Jeigu gydymo ciklo metu nenumatytas laboratorinis tyrimas rodo, kad neutrofilų skaičius tapo mažesnis nei $1,0 \times 10^9/l$ arba trombocitų skaičius mažesnis nei $75 \times 10^9/l$, gydymą kapecitabinu reikia laikinai nutraukti.

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

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

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

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

Jeigu kito (-ų) vaistinio (-ų) preparato (-ų) reikia išvis nebeskiirti, kapecitabinu vėl galima gydyti, kai jo vartojimo sąlygos atitiks reikalavimus.

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

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

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

Dozavimo pakeitimai specialioms pacientų grupėms

Pablogėjusi kepenų funkcija

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

Pablogėjusi inkstų funkcija

Kai pacientų inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (pradinis kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min. [Cockroft ir Gault]), kapecitabino kontraindikuojama. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi apysunkiai (pradinis kreatinino klirensas – 30 - 50 ml/min.), palyginti su visais pacientais, 3 ir 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasitaiko dažniau. Kai pacientų pradinė inkstų funkcija sutrikusi apysunkiai, patartina dozę sumažinti iki 75 % pradinės 1 250 mg/m² dozės. Kai pacientų pradinė inkstų funkcija apysunkiai sutrikusi, pradinės 1 000 mg/m² dozės mažinti nereikia. Pacientams, kurių pradinė inkstų funkcija sutrikusi tik šiek tiek (pradinis kreatinino klirensas 51 - 80 ml/min.), pradinės dozės keisti nerekomenduojama. Jei gydymo metu pacientui atsiranda 2, 3 ar 4-ojo laipsnio nepageidaujamų reiškinių, rekomenduojama pacientą nuolat atidžiai stebėti ir skubiai nutraukti šį gydymą, o tolesnę dozę keisti taip, kaip nurodyta aukščiau esančioje 3 lentelėje. Jeigu apskaičiuotas kreatinino klirensas gydymo metu tampa mažesnis nei 30 ml/min., Capecitabine medac vartojimą reikia nutraukti. Esant sutrikusiai inkstų funkcijai, šios dozių pakeitimo rekomendacijos taikomos ir monoterapijos, ir gydymo vaistų deriniu atveju (taip pat žr. skyrių "Pagyvenę pacientai" žemiau).

Pagyvenę pacientai

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

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

- *Derinant su docetakseliu:* 60 metų ir vyresniems pacientams, 3 ir 4-ojo laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų, tarp jų ir sunkių, reakcijų pasitaikė dažniau (žr. 5.1 skyrių). 60 metų ir vyresniems pacientams rekomenduojama pradinę kapecitabino dozę sumažinti iki 75 % (po 950 mg/m² du kartus per parą). Jei ≥ 60 metų pacientams, kurie gydomi sumažinta pradine kapecitabino doze kartu su docetakseliu, jokie toksinio poveikio nenustatoma, šią kapecitabino dozę galima atsargiai didinti iki 1 250 mg/m² du kartus per parą.

Vaikų populiacija

Capecitabine medac nėra skirtas vaikams gaubtinės žarnos, gaubtinės ir tiesiosios žarnos, skrandžio ir krūties vėžio gydymui.

Vartojimo metodas

Capecitabine medac tabletes reikia nuryti nepažeistas, užgeriant vandeniu, per 30 min. nuo valgio.

Capecitabine medac tablečių negalima supjaustyti ar sutraiškyti.

4.3 Kontraindikacijos

- Buvusios sunkios ir netikėtos reakcijos į gydymą fluoropirimidinu.
- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai arba fluorouracilui.
- Nustatyta dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD) stoka (žr. 4.4 skyrių).
- Nėštumo ir žindymo laikotarpis.

- Pacientai, turintys sunkią leukopeniją, neutropeniją arba trombocitopeniją.
- Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi sunkiai.
- Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.).
- Neseniai taikytas arba šiuo metu vykstantis gydymas brivudinu (apie sąveikas žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Jeigu yra kontraindikacijų bet kuriam vaistiniam preparatui, kuris vartojamas kombinuoto gydymo metu, to vaistinio preparato vartoti negalima.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Dozę apribojantis toksinis poveikis

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

Viduriavimas

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

Dehidracija

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

Plaštakų ir pėdų sindromas

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

2-ojo laipsnio PPS - tai plaštakų ir (arba) pėdų skausminga eritema ir patinimas, ir (arba) nemalonus pojūtis, trikdančias kasdienę paciento veiklą.

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

Toksinis poveikis širdžiai

Toksinis poveikis širdžiai, kuris susijęs su fluoropirimidino vartojimu, - tai miokardo infarktas, krūtinės angina, sutrikęs širdies ritmas, kardiogeninis šokas, staigi mirtis ir elektrokardiogramos pokyčiai (įskaitant labai retus QT intervalo pailgėjimo atvejus). Šios nepageidaujamos reakcijos gali būti dažnesnės pacientams, kurie anksčiau sirgo vainikinių širdies arterijų liga. Turimais duomenimis kapecitabino vartojusiems

pacientams pasitaikė širdies ritmo sutrikimų (tame tarpe skilvelių virpėjimas, *torsades de pointes* ir bradikardija), krūtinės angina, miokardo infarktas, širdies funkcijos nepakankamumas ir kardiomiopatija. Pacientus, kurie yra sirgę sunkia širdies liga, aritmija ir krūtinės angina būtina gydyti atsargiai. (žr. 4.8 skyrių)

Hipokalcemija arba hiperkalcemija

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

Centrinės ar periferinės nervų sistemos liga

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

Cukrinis diabetas arba sutrikusi elektrolitų pusiausvyra

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

Kumarino darinių poveikis kraujo krešėjimui

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

Brivudinas

Brivudiną skirti kartu su kapecitabinu draudžiama. Po šių vaistinių preparatų sąveikos yra pastebėta mirties atvejų. Tarp gydymo brivudinu pabaigos ir gydymo kapecitabinu pradžios turi būti daroma bent jau 4 savaitių pertrauka. Gydymą brivudinu galima pradėti praėjus 24 valandoms po paskutiniosios kapecitabino dozės (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). Kapecitabinu gydomam pacientui netyčia paskyrus brivudino, reikia imtis veiksmingų priemonių kapecitabino toksiniam poveikiui sumažinti. Rekomenduojama nedelsiant vykti į ligoninę. Reikia imtis visų priemonių, norint išvengti sisteminių infekcijų ir dehidracijos.

Pablogėjusi kepenų funkcija

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

Pablogėjusi inkstų funkcija

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

Dihidropirimidindehidrogenazės (DPD) stoka

DPD aktyvumas riboja 5-fluorouracilo katabolizmo greitį (žr. 5.2 skyrių). Todėl pacientams, kuriems yra DPD stoka, yra padidėjusi su fluoropirimidinais susijusio toksinio poveikio rizika, įskaitant, pvz., stomatitą, viduriavimą, gleivinės uždegimą, neutropeniją ir neurotoksinį poveikį.

Su DPD stoka susijęs toksinis poveikis paprastai pasireiškia pirmąjį gydymo ciklą arba padidinus dozę.

Visiška DPD stoka

Visiška DPD stoka pasitaiko retai (0,01-0,5 % europidų). Pacientams, kuriems yra visiška DPD stoka, yra didelė gyvybei pavojingo arba mirtino toksinio poveikio rizika, jų negalima gydyti Capecitabine medac (žr. 4.3 skyrių).

Dalinė DPD stoka

Dalinė DPD stoka pasireiškia maždaug 3-9 % europidų populiacijos. Pacientams, kuriems yra dalinė DPD stoka, yra padidėjusi sunkaus ir gyvybei pavojingo toksinio poveikio rizika. Šiam toksiniam poveikiui riboti reikia apsvarstyti galimybę mažinti pradinę dozę. Į DPD stokos rodiklį reikia atsižvelgti kartu taikant kitas įprastas dozės mažinimo priemones. Pradinis dozės mažinimas gali turėti įtakos gydymo veiksmingumui. Jei nėra sunkaus toksinio poveikio, tolesnes dozes galima didinti atidžiai stebint.

DPD stokos tyrimai

Prieš pradėdant gydymą Capecitabine medac, rekomenduojama atlikti fenotipo ir (arba) genotipo tyrimus, nepaisant abejonių dėl optimalios tyrimų iki gydymo metodikos. Reikia atsižvelgti į taikomas kliniškes rekomendacijas.

DPD stokos genotipinis apibūdinimas

Prieš gydymą atliekant retų DPYD geno mutacijų tyrimus, galima identifikuoti pacientus, kuriems yra DPD stoka.

Keturi DPYD variantai c. 1905 + 1G > A [dar vadinamas DPYD*2A], c. 1679T > G [DPYD*13], c. 2846A > T ir c. 1236G > A/HapB3 gali sukelti visišką fermento DPD neaktyvumą arba aktyvumo sumažėjimą. Kiti reti variantai taip pat gali būti susiję su padidėjusia sunkaus arba gyvybei pavojingo toksinio poveikio rizika.

Žinoma, kad tam tikros homozigotinės ir sudėtinės heterozigotinės mutacijos DPYD geno lokuse (pvz., šių keturių variantų deriniai su bent vienu c. 1905 + 1G > A arba c. 1679T > G aleliu) sukelia visišką fermento DPD neaktyvumą arba aktyvumo sumažėjimą.

Gydant fluoropirimidinais, pacientams, kuriems nustatyti tam tikri heterozigotiniai DPYD variantai (įskaitant c. 1905 + 1G > A, c. 1679T > G, c. 2846A>T ir c. 1236G > A/HapB3 variantus), yra padidėjusi sunkaus toksinio poveikio rizika.

Heterozigotinio c. 1905 + 1G > A genotipo DPYD gene dažnis europidams pacientams yra maždaug 1 %, 1,1 % esant c. 2846A > T, 2,6-6,3 % esant c. 1236G > A/HapB3 variantams ir 0,07-0,1 % esant c. 1679T > G.

Duomenų apie šių keturių DPYD variantų dažnį ne europidų populiacijose nepakanka. Šiuo metu manoma, kad šių keturių DPYD variantų (c. 1905 + 1G > A, c. 1679T > G, c. 2846A > T ir c. 1236G > A/HapB3) beveik nėra Afrikos (afroamerikiečių) arba Azijos kilmės populiacijose.

DPD stokos fenotipinis apibūdinimas

Atliekant DPD stokos fenotipinį apibūdinimą, rekomenduojama išmatuoti endogeninio DPD substrato uracilo (U) koncentraciją kraujo plazmoje iki gydymo.

Iki gydymo padidėjusi uracilo (U) koncentracija yra susijusi su padidėjusia toksinio poveikio rizika. Nepaisant abejonių dėl uracilo ribinių verčių, apibrėžiančių visišką ir dalinę DPD stoką, reikia manyti, kad ≥ 16 ng/ml ir < 150 ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo dalinę DPD stoką ir yra susijusi su padidėjusia fluoropirimidino toksinio poveikio rizika. Reikia manyti, kad ≥ 150 ng/ml uracilo koncentracija kraujyje rodo visišką DPD stoką ir yra susijusi su gyvybei pavojingo arba mirtino fluoropirimidino toksinio poveikio rizika.

Oftalmologinės komplikacijos

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

Sunki odos reakcijos

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

Pagalbinės medžiagos

Kadangi šiame vaistiniame preparate kaip pagalbinės medžiagos yra bevandenės laktozės, jo negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

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

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Brivudinas

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

Citochromo P-450 2C9 (CYP2C9) substratai

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

Antikoaguliantai, kumarino dariniai

Pacientams, vartojantiems kapecitabiną tuo pat metu su kumarino dariniais antikoaguliantais, pvz., varfarinu ir fenprokumonu, pakito kraujo krešėjimo parametrai ir (arba) prasidėjo kraujavimas. Pradėjus vartoti kapecitabiną, šios reakcijos išryškėjo per keletą dienų ar mėnesių, keliais atvejais - per mėnesį nustojus vartoti kapecitabiną.

Klinikinio farmakokinetinės sąveikos tyrimo metu, kai vartojant kapecitabiną paskirta vienkartinė 20 mg varfarino dozė, S-varfarino AUC padidėjo 57 % ir 91 % padidėjo TNS reikšmė. Kadangi R-varfarino metabolizmas nepakito, šie duomenys rodo, kad kapecitabinas slopina 2C9 izofermentą, bet visiškai neveikia 1A2 ir 3A4 izofermentų. Kai pacientai kartu su kapecitabinu vartoja kumarino darinių antikoaguliantų, būtina nuolat tirti jų kraujo krešėjimo pokyčius (protrombino laiką ir TNS) ir atitinkamai tikslinti antikoagulianto dozę.

Fenitoinas

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

Folino rūgštis / folio rūgštis

Kapecitabino ir folino rūgšties derinio veikimo tyrimas rodo, kad folino rūgštis kapecitabinui ir jo metabolitų farmakokinetikai didesnio poveikio neturi. Tačiau folino rūgštis veikia kapecitabino farmakodinamiką ir gali stiprinti toksinį kapecitabino poveikį: vartojant vien kapecitabiną intermituojančiu (pertraukiamuoju) režimu, didžiausia jo toleruojama dozė (DTD) yra 3 000 mg/m² per parą, tuo tarpu skiriant kapecitabiną kartu su folino rūgštimi (gerti po 30 mg du kartus per parą) - tik 2 000 mg/m². Padidėjęs toksiškumas gali būti susijęs

su gydymo režimo pakeitimu iš 5-FU/LV gydymo į gydymą kapecitabinu. Tai taip pat gali būti susiję su folio rūgšties papildų vartojimu folatų trūkumui, dėl panašumo tarp folino ir folio rūgščių.

Antacidai

Buvo tyrinėtas aliuminio hidroksido ir magnio hidroksido turinčio antacido poveikis kapecitabino farmakokinetikai. Nustatyta, kad plazmoje šiek tiek padidėjo kapecitabino ir vieno jo metabolito 5'-deoksi-5-fluorocitidino (5'-DFCR) koncentracija, bet nebuvo jokio poveikio 3 pagrindiniams metabolitams: 5'-deoksi-5-fluorouridino (5'-DFUR), 5-FU ir α -fluoro- β -alanino (FBAL).

Alopurinolis

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

Interferonas alfa

Kapecitabinas vartojant kartu su interferonu alfa-2a (3 MTV/m² per parą) jo DTD buvo 2 000 mg/m² per parą, o kai vartotas vien kapecitabinas - 3 000 mg/m² per parą.

Radioterapija

Vartojant vien kapecitabiną intermituojančiu režimu, kapecitabino DTD yra 3 000 mg/m² per parą, tuo tarpu sergantiesiems tiesiosios žarnos vėžiu, kartu taikant 6 savaičių radioterapijos kursą nepetraukiamu režimu arba kasdien nuo pirmadienio iki penktadienio, kapecitabino DTD yra 2 000 mg/m² per parą.

Oksaliplatina

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

Bevacizumabas

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

Sąveika su maistu

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / Vyrų ir moterų kontracepcija

Kai kapecitabinu gydomas vaisingo amžiaus moterys, reikia patarti, kad jos vengtų pastoti. Jei vartojant kapecitabino pacientė pastotų, privalu jai paaiškinti apie galimą pavojų vaisiui. Gydymo metu ir dar 6 mėnesius po paskutiniosios kapecitabino dozės reikia naudoti veiksmingą kontracepciją.

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

Nėštumas

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

Žindymas

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Bendras kapecitabino saugumo profilis remiasi tyrimų duomenimis, gautais pagal daugiariopas indikacijas gydant daugiau nei 3 000 pacientų, kuriems taikyta kapecitabino monoterapija arba kapecitabino skirta kartu su įvairiais chemoterapijos režimais. Kapecitabino saugumo profilis gydant pacientus, sergančius metastazavusiu krūties vėžiu, metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, taip pat gaubtinės žarnos vėžio adjuvantinio gydymo atveju yra panašus. Pagrindinių tyrimų detalius duomenis, įskaitant tyrimo planus ir svarbiausius veiksmingumo rezultatus, rasite 5.1 skyriuje.

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

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėse

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

Kapecitabino monoterapija

4 lentelėje išvardytos su kapecitabino monoterapija susijusios NR, nustatytos remiantis trijų pagrindinių klinikinių tyrimų (M66001, SO14695, ir SO14796 tyrimų) saugumo duomenų analize, kai gydyta daugiau nei 1 900 pacientų. NR papildoma atitinkamo dažnio grupės reakcijos, sukauptas pagal bendrą duomenų analizę.

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

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Nedažnos <i>Sunkios ir (arba) gresiančios gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinamos kaip mediciniškai svarbios</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	-	Herpes virusinė infekcija, nosiaryklės uždegimas, apatinių kvėpavimo takų infekcija	Sepsis, šlapimo takų infekcija, celiulitas, tonzilitas, faringitas, burnos kandidozė, gripas, gastroenteritas, grybelinė infekcija, infekcija, danties abscesas	-
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai</i>	-	-	Lipoma	-
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	-	Neutropenija, anemija	Karščiavimo neutropenija, pancitopenija, granulocitopenija, trombocitopenija, leukopenija, hemolizinė anemija, padidėjęs TNS/pailgėjęs protrombino laikas	-
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	-	-	Padidėjęs jautrumas	Angioneurozinė edema (reta)
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Anoreksija	Dehidracija, sumažėjęs svoris	Cukrinis diabetas, hipokalemija, sutrikęs apetitas, bloga mityba, hipertrigliceridemija	-
<i>Psichikos sutrikimai</i>	-	Nemiga, depresija	Sumišimo būseną, panikos priepuolis, prislėgta nuotaika, susilpnėjęs lytinis potraukis	-
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	-	Galvos skausmas, letargija, svaigulys, parestezija, disgeuzija (skonio sutrikimas)	Afazija, pablogėjusi atmintis, ataksija, apalpimas, sutrikusi kūno pusiausvyra, sutrikęs gebėjimas jausti, periferinė neuropatija	Toksinė leukoencefalopatija (labai reti)

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Nedažnos <i>Sunkios ir (arba) gresiančios gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinamos kaip mediciniškai svarbios</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Akių sutrikimai</i>	-	Padidėjęs ašarojimas, konjunktyvitas, akies sudirginimas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, diplopija	Ašarų latako stenozė (reti), ragenos sutrikimai (reti), keratitas (reti), taškinis keratitas (reti)
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	-	-	Vertigo, ausies skausmas	-
<i>Širdies sutrikimai</i>	-	-	Nestabili krūtinės angina, krūtinės angina, miokardo išemija, prieširdžių virpėjimas, aritmija, tachikardija, sinusinė tachikardija, palpitacijos	Skilvelių virpėjimas (reti), QT intervalo pailgėjimas (reti), Torsade de pointes (reti), bradikardija (reti), vazospazmas (reti)
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	-	Tromboflebitas	Giliųjų venų trombozė, hipertenzija, taškinės kraujosruvos, hipotenzija, karščio pylimas, galūnių šaltumas	-
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	-	Dusulys, kraujavimas iš nosies, kosulys, rinorėja	Plaučių embolija, pneumotoraksas, skrepliavimas krauju, astma, įtampos dusulys	-
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, stomatitas, pilvo skausmas	Kraujavimas iš virškinimo trakto, vidurių užkietėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, dispepsija, dujų kaupimasis žarnyne, burnos džiūvimas	Žarnų nepraeinamumas, ascitas, enteritas, gastritas, sutrikęs rijimas, apatinės pilvo dalies skausmas, stemplės uždegimas, nemalonus pojūtis pilve, gastroezofaginio reflukso liga, kolitas, kraujas išmatose	-
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	-	Hiperbilirubinemija, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys	Gelta	Kepenų nepakankamumas (reti), cholestazinis hepatitas (reti)

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Nedažnos <i>Sunkios ir (arba) gresiančios gyvybei (3-4 laipsnio) arba vertinamos kaip mediciniškai svarbios</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas**	Bėrimas, alopecija, eritema, odos sausėjimas, niežulys, odos hiperpigmentacija, bėrimas dėmėmis, odos lupimasis, dermatitas, sutrikusi pigmentacija, nagų pažeidimas	Pūslių susidarymas, odos opa, bėrimas, dilgėlinė, fotosensibili reakcija, delnų eritema, pabrinkęs veidas, purpura, odos reakcijos buvusios radioterapijos srityje sindromas	Odos raudonoji vilkligė (reti), sunkios odos reakcijos, tokios kaip <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (labai reti) (žr. 4.4 skyrių)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	-	Kojų ir rankų skausmas, nugaros skausmas, sąnarių skausmai	Sąnarių tinimas, kaulų skausmas, veido skausmas, skeleto raumenų rigidiškumas, raumenų silpnumas	-
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	-	-	Inksto vandenė, šlapimo nelaikymas, kraujas šlapime, dažnas šlapinimasis naktį, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	-
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	-	-	Makšties kraujavimas	-
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Nuovargis, astenija	Karščiavimas, periferinė edema, negalavimas, krūtinės skausmas	Edema, šaltkrėtis, į gripą panaši liga, sustingimas, padidėjusi kūno temperatūra	-

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

Kapecitabino poveikis taikant kombinuotą gydymą

5 lentelėje išvardytos NR, susijusios su kapecitabino vartojimu kartu su įvairiais chemoterapijos režimais ir nustatytos remiantis saugumo duomenimis gydant daugiau nei 3 000 pacientų pagal daugiariopas indikacijas. NR susumuotos su atitinkamo dažnio (labai dažnos, dažnos) grupės reakcijomis pagal didžiausią dažnį bet kurio pagrindinių klinikinių tyrimų metu, bet įskaitytos tik tos, kurios pasireiškė papildomai, t. y. be tų, kurios buvo nustatytos kapecitabino monoterapijos metu, arba kurių dažnis buvo didesnis negu taikant kapecitabino monoterapiją (žr. 4 lentelę). Nedažnos NR, apie kurias pranešta vartojant kapecitabiną kompleksinio gydymo metu, atitinka NR, pastebėtas taikant kapecitabino monoterapiją, arba apie kurias pranešta taikant derinamojo vaistinio preparato monoterapiją (literatūros duomenys ir (arba) atitinkamų preparatų charakteristikų santraukos).

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

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

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	-	Juostinė pūslelinė, šlapimo takų infekcija, burnos kandidozė, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sloga, gripas, +infekcija, burnos ertmės pūslelinė	-
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	+Neutropenija, +leukopenija, +anemija, +neutropeninis karščiavimas, trombocitopenija	Kaulų čiulpų funkcijos slopinimas, +karščiavimo neutropenija	-
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	-	Padidėjęs jautrumas (alergija)	-
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	Sumažėjęs apetitas	Hipokalemija, hiponatremija, hipomagnezemija, hipokalcemija, hiperglikemija	-
<i>Psichikos sutrikimai</i>	-	Sutrikęs miegas, nerimas	-
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	Parestezija, dizestezija, periferinė neuropatija, periferinė jutiminė neuropatija, dizgeuzija, galvos skausmas	Toksinis poveikis nervų sistemai, drebulys, neuralgija, padidėjusio jautrumo reakcija, hipestezija	-
<i>Akių sutrikimai</i>	Padidėjęs ašarojimas	Regos sutrikimai, akies sausėjimas, akies skausmas, pablogėjusi rega, neryškus matymas	-
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>	-	Spengimas ausyse, susilpnėjusi klausa	-
<i>Širdies sutrikimai</i>	-	Prieširdžių virpėjimas, širdies išemija/infarktas	-
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	Kojų tinimas, hipertenzija, +embolija ir trombozė	Paraudimas, hipotenzija, hipertenzinė krizė, karščio pylimas, flebitas	-
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	Skaudama ryklė, ryklės dizestezija	Žagsėjimas, ryklės ir gerklų skausmas, balso sutrikimas	-

Organizmo sistema	Labai dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Dažnos <i>Visų laipsnių</i>	Reti ir labai reti (vaisto vartojimo rinkoje patirtis)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	Vidurių užkietėjimas, sutrikęs virškinimas	Viršutinės virškinimo trakto dalies kraujavimas, burnos gleivinės opėjimas, gastritas, pilvo pūtimas, gastroezofaginio reflukso liga, burnos skausmas, sutrikęs rijimas, tiesiosios žarnos kraujavimas, apatinės pilvo dalies skausmas, burnos ertmės dizestezija, burnos ertmės parestezija, burnos ertmės hipestezija, nemalonūs pojūčiai pilve	-
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	-	Nenormali kepenų veikla	-
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	Plikimas, nagų pažeidimas	Hiperhidrozė, eriteminis bėrimas, dilgėlinė, prakaitavimas naktį	-
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, rankų ir kojų skausmas	Žandikaulių skausmas, raumenų spazmai, mėšlungiškas žandikaulių sukandimas, raumenų silpnumas	-
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	-	Kraujas šlapime, baltymai šlapime, sumažėjęs inkstų kreatinino klirensas, sutrikęs šlapinimasis	Dehidracijos sukeltas antrinis ūminis inkstų nepakankamumas (reti)
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	Karščiavimas, silpnumas, ⁺ letargija, temperatūros netoleravimas	Gleivinių uždegimas, kojų ir rankų skausmas, skausmas, šaltkrėtis, krūtinės skausmas, į gripą panaši liga, ⁺ karščiavimas, su infuzija susijusios reakcijos, injekcijos vietos reakcijos, infuzijos vietos skausmas, injekcijos vietos skausmas	-
<i>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</i>	-	Kontūzija	-

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

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

PPS (žr. 4.4 skyrių)

Taikant kapecitabino monoterapiją po 1 250 mg/m² du kartus per parą kas 3 savaites nuo 1-osios iki 14-osios dienos (tyrimai apima adjuvantinį gaubtinės žarnos vėžio, metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio ir krūties vėžio gydymą), visų laipsnių PPS nustatytas nuo 53 % iki 60 % pacientų, o vartojant

kapecitabino ir docetakselio derinį metastazavusiam krūties vėžiui gydyti - 63 % pacientų. Kombinuoto gydymo metu vartojant kapecitabino po 1 000 mg/m² du kartus per parą kas 3 savaites nuo 1-osios iki 14-osios dienos, visų laipsnių PPS pastebėtas nuo 22 % iki 30 % pacientų.

14 klinikinių tyrimų duomenų metaanalizė parodė, kad pagal įvairias indikacijas (gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų, skrandžio bei krūties vėžys) gydant daugiau kaip 4 700 pacientų, kuriems taikyta kapecitabino monoterapija arba gydymas kapecitabinu derintas su įvairiais chemoterapijos režimais, PPS (visų laipsnių) pasitaikė 2 066 (43 %) pacientams, esant laiko nuo gydymo kapecitabinu pradžios medianai 239 (95 % PI 201, 288) dienoms. Visų kompleksinių tyrimų metu su padidėjusia PPS atsiradimo rizika buvo statistiškai reikšmingai susijusios šios kovariacijos: pradinės kapecitabino dozės (gramais) didėjimas, mažėjimas kumuliacinės kapecitabino dozės (0,1*kg), santykinės dozės intensyvumo per pirmąsias šešias savaites didėjimas, tiriamojo gydymo trukmės (savaitėmis) ilgėjimas, didėjantis amžius (10 metų intervalais), moteriškoji lytis ir gera pradinė sveikatos būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę (0 palyginus su ≥ 1).

Viduriavimas (žr. 4.4 skyrių)

Kapecitabinas gali sukelti viduriavimą, kuris pasitaikė iki 50 % pacientų.

14 klinikinių tyrimų duomenų metaanalizės rezultatai, gauti gydant kapecitabinu daugiau kaip 4 700 pacientų, parodė, kad visų kompleksinių tyrimų metu su didesne viduriavimo rizika statistiškai reikšmingai buvo susijusios šios kovariacijos: pradinės kapecitabino dozės (gramais) didėjimas, tiriamojo gydymo trukmės (savaitėmis) ilgėjimas, didėjantis paciento amžius (10 metų intervalais) ir moteriškoji lytis. Su mažėjančia viduriavimo rizika statistiškai reikšmingai buvo susijusios šios kovariacijos: kumuliacinės kapecitabino dozės (0,1*kg) didėjimas ir santykinės dozės intensyvumo per pirmąsias šešias savaites didėjimas.

Toksinis poveikis širdžiai (žr. 4.4 skyrių)

Be NR, pateiktų 4 ir 5 lentelėse, toliau nurodytos NR, pasitaikiusios mažiau nei 0,1 % pacientų taikant kapecitabino monoterapiją 949 pacientams 7 klinikinių tyrimų (2 III fazės ir 5 II fazės klinikiniai tyrimai, kurių metu gydyti pacientai, sergantys metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu ir metastazavusiu krūties vėžiu) saugumo duomenų analizės duomenimis buvo: kardiomiopatija, širdies funkcijos nepakankamumas, staigi mirtis ir skilvelių ekstrasistolės.

Encefalopatija

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

Susmulkintų ar supjaustytų kapecitabino tablečių poveikis

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

Specialios pacientų grupės

Pagyvenę pacientai (žr. 4.2 skyrių)

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

14 klinikinių tyrimų duomenų metaanalizės rezultatai, gauti gydant kapecitabinu daugiau nei 4 700 pacientų, parodė, kad visų kompleksinių tyrimų metu didėjant pacientų amžiui (skaičiuojant 10 metų intervalais) statistiškai reikšmingai didėjo PPS ir dažnesnio viduriavimo rizika, taip pat mažėjo neutropenijos atsiradimo rizika.

Lytis

14 klinikinių tyrimų duomenų tarpinės analizės rezultatai parodė, kad gydant kapecitabinu daugiau nei 4 700 pacientų, visų kompleksinių tyrimų metu su moteriškąja lytimi statistiškai reikšmingai buvo susijusi didesnė PPS ir viduriavimo atsiradimo rizika bei sumažėjusi neutropenijos rizika.

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

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Ūminio perdozavimo reiškiniai - tai pykinimas, vėmimas, viduriavimas, gleivinių uždegimas, skrandžio ir žarnų sudirginimas ir jų kraujavimas, taip pat kaulų čiulpų funkcijos slopinimas. Perdozavus, taikomos įprastinės gydymo ir palaikomosios priemonės, siekiant pašalinti esančius klinikinius pažeidimų reiškinius ir išvengti galimų jų komplikacijų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - pirimidino analogai, antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas- L01B C06

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

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

Gaubtinės bei gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžys

Kapecitabino monoterapija adjuvantiniam sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymui

Vieno daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo, kai gydyti pacientai, sergantys III stadijos (Dukes C) gaubtinės žarnos vėžiu, duomenimis patvirtinta, kad kapecitabiną galima vartoti kaip papildomą gydymą pacientams, kurie serga gaubtinės žarnos vėžiu (XACT tyrimas; M66001). Šio tyrimo metu 1 987 pacientai randomizuoti į gydomus kapecitabinu (po 1 250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, paskui darant 1 savaitės pertrauką - iš viso 3 savaitių ciklais 24 savaites) arba gydomus 5-FU ir leukovorinu (Mayo klinikos režimas: 20 mg/m² leukovorino leidžiant į veną, paskui nuo 1-os iki 5-os dienos po 425 mg/m² 5-FU leidžiant į veną iš karto kas 28 dienas 24 savaites). Pagal pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo kapecitabino poveikis pagal protokolą gydytoje populiacijoje buvo bent jau tolygus į veną leisto 5-FU/LV poveikiui (rizikos santykis 0,92; 95 % PI 0,80 - 1,06). Visų randomizuotų pacientų išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo trukmės skirtumų tyrimai parodė, kad vartojant kapecitabiną, palyginti su 5-FU/LV poveikiu, rizikos santykis buvo atitinkamai 0,88 (95 % PI 0,77 - 1,01; p = 0,068) ir 0,86 (95 % PI 0,74 - 1,01; p = 0,060). Analizės momentu stebėjimo laikotarpio mediana buvo 6,9 metų. Iš anksto suplanuota daugiavariantė Cox analizė parodė kapecitabino pranašumą prieš 5FU/LV boliuso injekciją. Statistinės analizės plane dėl įtraukimo į modelį buvo iš anksto tiksliai apibrėžti šie veiksniai: amžius, laikas nuo operacijos iki randomizacijos, lytis, pradiniai karcinoembrioninio antigeno (CEA) lygmenys, pradinė limfmazgių būklė ir šalis. Pagal visos randomizuotos populiacijos išgyvenamumą be ligos progresavimo (rizikos santykis 0,849; 95 % PI 0,739 - 0,976; p = 0,0212), taip pat pagal bendrą išgyvenamumą (rizikos santykis 0,828; 95 % PI 0,705 - 0,971; p = 0,0203) buvo įrodyta, kad kapecitabinas yra pranašesnis už 5FU/LV.

Kombinuotas adjuvantinis sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymas

Vieno daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo, kurio metu gydyti III stadijos (Dukes C) gaubtinės žarnos vėžiu sergantys pacientai, duomenimis patvirtinta, kad kapecitabiną galima vartoti kartu su oksaliplatina (XELOX) adjuvantiniam sergančiųjų gaubtinės žarnos vėžiu gydymui (NO16968 klinikinis tyrimas). Šio tyrimo metu 944 pacientai buvo randomizuoti į gydymo 3 savaitių ciklais 24 savaites skiriant kapecitabiną (po 1 000 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, paskui darant 1 savaitės pertrauką) kartu su oksaliplatina (po 130 mg/m² dozę daugiau kaip 2 valandų trukmės intraveninės infuzijos būdu skiriant pirmąją kiekvieno 3 savaitių ciklo dieną) grupę; o 942 pacientai buvo randomizuoti į gydymo 5-FU (skiriamo į veną iš karto) ir leukovorinu grupę. Pirminės numatytų gydyti pacientų (NGP) populiacijos išgyvenamumo be ligos požymių analizės metu nustatyta, kad XELOX yra reikšmingai veiksmingesnis lyginant su 5-FU/LV (rizikos santykis 0,80, 95 % PI = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). 3 metų išgyvenamumo be ligos požymių dažnis XELOX vartojusiųjų grupėje buvo 71 %, lyginant su 67 % 5-FU/LV grupėje. Antrinės vertinamosios baigties (išgyvenamumo be recidyvo) analizės duomenys patvirtina minėtus rezultatus (XELOX poveikį lyginant su 5-FU/LV, nustatytas rizikos santykis 0,78, 95 % PI = [0,67; 0,92]; p = 0,0024). Nustatyta tendencija, kad XELOX poveikyje pailgėja bendrasis išgyvenamumas (rizikos santykis 0,87, 95 % PI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), t. y. 13 % sumažėja mirties rizika. 5 metų bendrojo išgyvenamumo dažnis XELOX vartojusiųjų grupėje buvo 78 %, lyginant su 74 % 5-FU/LV grupėje. Veiksmingumo duomenims pagrįsti stebėjimo laikotarpio mediana bendrajam išgyvenamumui buvo 59 mėnesiai, o išgyvenamumui be ligos požymių - 57 mėnesiai. NGP populiacijoje pašalinimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo didesnis XELOX derinį vartojusiųjų grupėje (21 %) lyginant su 5-FU/LV monoterapiją vartojusiųjų grupe (9 %).

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

Dviejų vienodai suplanuotų, daugiacentrių, randomizuotų bei kontroliuojamų III fazės klinikinių tyrimų (SO14695; SO14796) duomenys patvirtina, kad kapecitabinas vartotinas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas metastazavusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiui gydyti. Šių tyrimų metu kapecitabinu (po 1 250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, po to darant 1 savaitės pertrauką - t.y. 3 savaitių ciklais) gydyti 603 atsitiktinai parinkti pacientai. 604 pacientai atsitiktinai atrinkti, kad būtų gydomi 5-FU ir leukovorinu (Mayo gydymo schema: 20 mg/m² leukovorino švirkščinama į veną, po to 425 mg/m² 5-FU smūginė dozė į veną 1 - 5 dienomis kas 28 dienas). Visų atsitiktinai surinktų grupių bendras objektyvaus atsako dažnis (tyrėjų vertinimu) buvo 25,7 % (kapecitabinas) ir 16,7 % (gydant pagal Mayo schemą); p < 0,0002. Vidutinė išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė iki ligos progresavimo buvo 140 dienų (kapecitabinas) ir 144 dienos (Mayo gydymo schema). Vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 392 dienos (kapecitabinas), palyginti su 391 diena (Mayo gydymo schema). Šiuo metu palyginamųjų kapecitabino monoterapijos ir pirmos eilės derinių duomenų, gydant gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžį, neturima.

Metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio kombinuotas pirmojo pasirinkimo gydymas

Daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo (N016966) duomenys paremia metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio pirmaeilę terapiją kapecitabino deriniu su oksaliplatina arba kapecitabino deriniu su oksaliplatina ir bevacizumabu. Tyrimas buvo 2 etapų: pradinis 2 grupių etapas, kurio metu 634 pacientai buvo randomizuoti į dvi skirtingai gydomas grupes, įskaitant gydomas XELOX arba FOLFOX-4 režimu, ir tolesnį faktorialų 2 x 2 veiksnių etapą, kurio metu 1 401 pacientas buvo randomizuotas į keturias skirtingai gydomas grupes, įskaitant gydomas XELOX+placebas, FOLFOX-4+placebas, XELOX+bevacizumabas ir FOLFOX-4+bevacizumabas. Apie gydymo režimus žiūrėkite 6 lentelėje.

6 lentelė Gydomo režimai N016966 tyrimo metu (mGTŽV)

	Gydymas	Pradinė dozė	Vartojimo metodas
FOLFOX-4 arba FOLFOX-4 + bevacizumabas	Oksaliplatina	85 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-mą ciklo dieną kas 2 savaites
	Leukovorinas	200 mg/m ² į veną per 2 val.	Leukovorinas 1-mą ir 2-ą ciklo dieną kas 2 savaites
	5-fluorouracilas	400 mg/m ² į veną iš karto, o po to 600 mg/m ² per 22 val.	5-fluorouracilas į veną švirkšti iš karto (bolus), o po to lašinti 1-mą ir 2-ą ciklo dieną kas 2 savaites
	Placebas arba bevacizumabas	5 mg/kg į veną per 30 - 90 min.	1-mą ciklo dieną prieš FOLFOX-4 kas 2 savaites
XELOX arba XELOX+ bevacizumabas	Oksaliplatina	130 mg/m ² į veną per 2 val.	Oksaliplatina 1-mą ciklo dieną kas 3 savaites
	Kapecitabinas	1 000 mg/m ² gerti du kartus per parą	Kapecitabinas - gerti du kartus per parą 2 savaites (paskui daryti 1 savaitės pertrauką)
	Placebas arba bevacizumabas	7,5 mg/kg į veną per 30 – 90 min.	1-mą ciklo dieną prieš XELOX kas 3 savaites
5-fluorouracilas: į veną sušvirkščiamas iš karto tuoj pat po leukovorino.			

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

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

PIRMINĖ ANALIZĖ			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (TTP*: N = 967; NGP**: N = 1 017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (TTP*: N = 937; NGP **: N = 1 017)	
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (97,5 % PI)
Parametras: išgyvenamumas be ligos progresavimo			
TTP	241		1,05 (0,94; 1,18)
NGP	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
		259	
Parametras: bendras išgyvenamumas			
TTP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
NGP	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
PAPILDOMAS VIENERIŲ METŲ STEBĖJIMAS			
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (97,5 % PI)
Parametras: išgyvenamumas be ligos progresavimo			
TTP	242		1,02 (0,92; 1,14)
NGP	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
		259	
Parametras: bendras išgyvenamumas			
TTP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
NGP	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

Atsitiktinių imčių, kontroliuoto III fazės klinikinio tyrimo (CAIRO) metu buvo tirtas pirmaeilio gydymo kapecitabino (skiriant 2 savaites pradinę 1 000 mg/m² dozę kas 3 savaitės) ir irinotekano deriniu poveikis metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sirgusiems pacientams. Atsitiktine tvarka 820 pacientų buvo paskirtas arba nuoseklus gydymas (n = 410), arba kombinuotas gydymas (n = 410). Nuoseklų gydymą sudarė pirmaeilis gydymas kapecitabinu (po 1 250 mg/m² du kartus per parą 14 dienų), antraeilis gydymas irinotekanu (350 mg/m² dozė 1-ąją dieną) ir trečiaeilis gydymas kapecitabinu (po 1 000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų) bei oksaliplatina (130 mg/m² 1-ąją dieną). Kombinuotą gydymą sudarė pirmaeilis gydymas kapecitabino (po 1 000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų) ir irinotekano (250 mg/m² 1-ąją dieną) deriniu bei antraeilis gydymas kapecitabino (po 1 000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų) ir oksaliplatinos (130 mg/m² dozė 1-ąją dieną) deriniu. Visi gydymo ciklai buvo kartojami kas 3 savaites. Pirmaeilio gydymo atveju įtrauktų į gydymą pacientų populiacijoje IBLP mediana buvo 5,8 mėnesio (95 % PI: 5,1 - 6,2 mėnesio) taikant monoterapiją kapecitabinu ir 7,8 mėnesio (95 % PI: 7,0 - 8,3 mėnesio; p = 0,0002) taikant XELIRI. Vis dėlto tai buvo susiję su padidėjusiu toksinio poveikio virškinimo traktui bei neutropenijos dažniu taikant pirmaeilį gydymą XELIRI (XELIRI - 26 %, taikant pirmaeilį gydymą kapecitabinu - 11 %).

Trijų atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metu su metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergančiais pacientais XELIRI schema buvo palyginta su 5-FU ir irinotekano deriniu (FOLFIRI). Gydymo schemą XELIRI sudaro kapecitabinas (po 1 000 mg/m² du kartus per parą nuo 1-osios iki 14-osios 3 savaičių gydymo ciklo dienos) ir irinotekanas (250 mg/m² dozė 1-ąją dieną). Didžiausio klinikinio tyrimo (BICC-C) metu pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas atviruoju būdu arba FOLFIRI (n = 144), arba iš karto suleidžiamu 5-FU (mIFL) (n = 145), arba XELIRI (n = 141) ir papildomai atsitiktine tvarka buvo paskirtas dvigubai koduotas gydymas arba celekoksibu, arba placebo. FOLFIRI pogrupyje IBLP mediana buvo 7,6 mėnesio, mIFL - 5,9 mėnesio (p = 0,004, skirta palyginti su FOLFIRI) ir XELIRI - 5,8 mėnesio

($p = 0,015$). BI mediana FOLFIRI pogrupyje buvo 23,1 mėnesio, mIFL - 17,6 mėnesio ($p = 0,09$) ir XELIRI - 18,9 mėnesio ($p = 0,27$). XELIRI gydyti pacientai patyrė pernelyg didelį toksinį poveikį virškinimo traktui, palyginus su FOLFIRI (viduriavimas pasireiškė 48 % XELIRI pogrupio pacientų, FOLFIRI – 14 %).

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

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

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

Atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (*Souglakos et al*, 2012), kuriuo buvo palygintas FOLFIRI ir bevacizumabo derinys su XELIRI ir bevacizumabo deriniu, metu gauti duomenys jokių reikšmingų IBLP ar BI skirtumų tarp gydymo schemų neparodė. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas arba FOLFIRI ir bevacizumabo deriniu (A pogrupis, $n = 167$), arba XELIRI ir bevacizumabo deriniu (B pogrupis, $n = 166$). B pogrupyje taikytą gydymo schemą XELIRI sudarė kapecitabinas (po 1 000 mg/m² du kartus per parą 14 dienų) ir irinotekanas (250 mg/m² 1-ąją dieną). FOLFIRI-Bevacizumabo ir XELIRI-Bevacizumabo pogrupiuose, atitinkamai, IBLP mediana buvo 10,0 ir 8,9 mėnesio, $p = 0,64$, bendrasis išgyvenamumas - 25,7 ir 27,5 mėnesio, $p = 0,55$, o atsako dažnis - 45,5 % ir 39,8 %, $p = 0,32$. XELIRI ir bevacizumabo deriniu gydytiems pacientams reikšmingai dažniau buvo pastebėtas viduriavimas, febrilinė neutropenija bei plaštakų ir pėdų odos reakcija, nei gydytiems FOLFIRI ir bevacizumabo deriniu pacientams, kuriems gydymo atidėjimo, dozės mažinimo ar gydymo nutraukimo atvejų buvo reikšmingai daugiau.

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, kontroliuoto II fazės klinikinio tyrimo (AIO KRK 0604) metu gauti duomenys pagrindžia kapecitabino skyrimą 2 savaites pradine 800 mg/m² doze kas 3 savaitės kartu su irinotekanu ir bevacizumabu kaip pirmaeilį gydymą metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu sergantiems pacientams. 120 pacientų atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas modifikuota XELIRI schema, kurią sudarė kapecitabinas (po 800 mg/m² du kartus per parą dvi savaites, po to darant 7 dienų pertrauką), irinotekanas (200 mg/m² dozę sulašinant per 30 minučių 1-ąją dieną kas 3 savaitės) ir bevacizumabas (7,5 mg/kg sulašinant per 30 - 90 minučių 1-ąją dieną kas 3 savaitės). 127 pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas gydymas kapecitabino (po 1 000 mg/m² du kartus per parą dvi savaites, po to darant 7 dienų pertrauką), oksaliplatinos (130 mg/m² dozę sulašinant per 2 valandas 1-ąją dieną kas 3 savaitės) ir bevacizumabo (7,5 mg/kg dozę sulašinant per 30 - 90 minučių 1-ąją dieną kas 3 savaitės) deriniu. Atsakas į gydymą, stebėtas po vidutiniškai 26,2 mėnesio trukmės tiriamosios populiacijos stebėsenos laikotarpio, yra pateiktas lentelėje žemiau.

8 lentelė Pagrindiniai klinikinio tyrimo AIO KRK veiksmingumo rezultatai

	<i>XELOX + bevacizumabas</i> (ITT: N = 127)	<i>Modikuota XELIRI+ bevacizumabas</i> (ITT: N = 120)	<i>Rizikos santykis 95 % PI P reikšmė</i>
<i>Išgyvenamumas be ligos progresavimo po 6 mėnesių</i>			
<i>ITT</i>	76 %	84 %	-
<i>95 % PI</i>	69 - 84 %	77 - 90 %	
<i>Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana</i>			
<i>ITT</i>	10,4 mėnesio	12,1 mėnesio	0,93
<i>95 % PI</i>	9,0 - 12,0	10,8 - 13,2	0,82 - 1,07

			<i>P = 0,30</i>
<i>Bendrojo išgyvenamumo mediana</i>			
<i>ITT</i>	<i>24,4 mėnesio</i>	<i>25,5 mėnesio</i>	<i>0,90</i>
<i>95 % PI</i>	<i>19,3 - 30,7</i>	<i>21,0 - 31,0</i>	<i>0,68 - 1,19</i> <i>P = 0,45</i>

Metastazavusio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio kombinuotas antrojo pasirinkimo gydymas

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

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

PIRMINĖ ANALIZĖ			
	XELOX (IPIP *: N = 251; NGP **: N = 313)	FOLFOX-4 (IPIP *: N = 252; NGP **: N = 314)	
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (95 % PI)
Parametras: išgyvenamumas be ligos progresavimo			
IPIP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
NGP	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametras: bendras išgyvenamumas			
IPIP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
NGP	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
PAPILDOMAS 6 MĖNESIŲ STEBĖJIMO PERIODAS			
Pacientai	Laiko (dienomis) mediana, apibūdinanti parametą		STS (95 % PI)
Parametras: išgyvenamumas be ligos progresavimo			
IPIP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
NGP	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Parametras: bendras išgyvenamumas			
IPIP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
NGP	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

Išplitęs skrandžio vėžys

Daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo, kai gydyti pacientai, sergantys išplitusiu skrandžio vėžiu, duomenys patvirtina, kad kapecitabiną galima vartoti kaip pirmojo pasirinkimo vaistą pacientams, sergantiems išplitusiu skrandžio vėžiu, gydyti (ML 17032). Šio klinikinio tyrimo metu 160 pacientų buvo atsitiktinai atrinkti gydyti kapecitabinu (po 1 000 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, po to darant 7 dienų pertrauką) ir cisplatina (po 80 mg/m² kas 3 savaites, dozę sulašinant per 2 valandas). 156 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti gydyti 5-FU (po 800 mg/m² per parą nepertraukiamos infuzijos būdu 1 – 5-ąją savaitės dienomis 3 savaites) ir cisplatina (po 80 mg/m² kas 3 savaites, dozę sulašinant per 2 valandas. 1-ąją dieną). Kapecitabino ir cisplatinos derinys veikia ne silpniau kaip 5-FU ir cisplatinos derinys, lyginant pagal IBLP (rizikos santykis 0,81, esant 95 % PI 0,63 - 1,04). IBLP mediana buvo 5,6 mėnesio (kapecitabinas + cisplatina) ir 5,0 mėnesiai (5-FU + cisplatina). Išgyvenamumo trukmės (bendro išgyvenamumo) rizikos santykis buvo panašus į IBLP rizikos santykį (rizikos santykis 0,85; 95 % PI 0,64 - 1,13). Išgyvenamumo trukmės mediana buvo 10,5 mėnesio (kapecitabinas + cisplatina) ir 9,3 mėnesio (5-FU + cisplatina).

Randomizuoto, daugiacentrio, III fazės tyrimo duomenys, kai lygintas kapecitabino ir 5-FU, taip pat oksaliplatinos ir cisplatinos poveikis sergantiems progresuojančiu skrandžio vėžiu pacientams, patvirtina, kad kapecitabinas vartotinas kaip pirmos eilės priemonė progresuojančiam skrandžio vėžiui gydyti (REAL-2). Šio klinikinio bandymo metu 1 002 pacientai pagal 2 x 2 faktorių projektą randomizuoti į vieną iš 4 toliau nurodytų grupių, gydymų:

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

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

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

Gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų, taip pat progresavusio skrandžio vėžio gydymas: metaanalizė

Šešių klinikinių tyrimų (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) metaanalizės duomenys paremia skrandžio ir žarnyno vėžio monoterapijos ir kombinuoto gydymo metu 5-FU keitimą kapecitabinu. Visa analizė apima 3 097 pacientus, gydytus kapecitabiną turinčiu režimu ir 3 074 pacientus, gydytus 5-FU turinčiu režimu. Kapecitabiną turinčiu režimu gydytų pacientų bendro išgyvenamumo laiko mediana buvo 703 dienos (95 % PI 671; 745), gydytų 5-FU turinčiu režimu - 683 dienos (95 % PI 646; 715). Bendro išgyvenamumo rizikos santykis buvo 0,94 (95 % PI 0,89; 1,00, p = 0,0489). Jis rodo, kad gydymas kapecitabino turinčiu režimu yra ne mažiau veiksmingas nei gydymas 5-FU turinčiu režimu.

Krūties vėžys

Kombinuotas vietiškai išplitusio ar metastazavusio krūties vėžio gydymas kapecitabinu ir docetakseliu

Vieno daugiacentrio, randomizuoto, kontroliuojamo III fazės klinikinio tyrimo duomenys patvirtino, kad kapecitabinas, derinamas su docetakseliu, tinka sergantiems vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu pacientams gydyti, po to, kai citotoksinė chemoterapija, įskaitant gydymą antraciklinu, buvo nesėkminga. Šio tyrimo metu atsitiktinai atrinkti 255 pacientai, kurie buvo gydyti kapecitabinu (po 1 250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, paskui daryta 1 savaitės pertrauka, ir docetakseliu - po 75 mg/m², sulašinant jo dozę į veną per vieną valandą kas 3 savaites). 256 pacientai atsitiktinai atrinkti gydyti vien docetakseliu (po 100 mg/m² vaisto, kuris per vieną valandą buvo sulašinamas į veną kas trečią savaitę). Išgyvenamumo trukmė buvo ilgesnė, kai gydyta kapecitabino ir docetakselio deriniu (p = 0,0126). Išgyvenamumo trukmės mediana buvo 442 dienos (kapecitabinas + docetakselis) ir 352 dienos (gydyta vien docetakseliu). Visų randomizuotų pacientų bendras objektyvaus atsako dažnis (tyrėjų vertinimu) buvo 41,6 % (kapecitabinas + docetakselis), ir 29,7 % (vien docetakselis); p = 0,0058. Vartojant kapecitabino + docetakselio derinį, liga pradėjo progresuoti vėliau (p < 0,0001). Trukmės mediana iki ligos progresavimo buvo 186 dienos (kapecitabinas + docetakselis), lyginanti su 128 dienomis (vien docetakselis).

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

Dviejų daugiacentrių II fazės klinikinių tyrimų duomenys patvirtina, kad vien kapecitabinu galima gydyti pacientus po nesėkmingos taksanų ir antraciklino turinčios chemoterapijos ar tuos pacientus, kuriems tolesnis gydymas antraciklinu neskirtinas. Šių tyrimų metu iš viso kapecitabinu gydyti (po 1 250 mg/m² du kartus per parą 2 savaites, po to darant 1 savaitės pertrauką) 236 pacientai. Bendri objektyvaus atsako dažniai (tyrėjų vertinimu) buvo 20 % (pirmasis tyrimas) ir 25 % (antrasis tyrimas). Trukmės mediana iki ligos progresavimo buvo 93 ir 98 dienos. Išgyvenamumo trukmės mediana buvo 384 ir 373 dienos.

Visų indikacijų atvejais

14 klinikinių tyrimų, kurių metu pagal daugiariopas indikacijas (gaubtinės, gaubtinės ir tiesiosios žarnų, skrandžio ir krūties vėžys) gydyta daugiau nei 4 700 pacientų taikant kapecitabino monoterapiją arba gydymą kapecitabinu derinant su įvairiais chemoterapijos režimais, duomenų metaanalizė parodė, kad kapecitabiną vartojančių pacientų, kuriems pasireiškė PPS, bendras išgyvenamumas truko ilgiau negu pacientų, kuriems PPS neatsirado: atitinkamai išgyvenamumo mediana buvo 1 100 dienų (95 % PI 1 007;1 200) ir 691 diena (95 % PI 638;754); rizikos santykis 0,61(95 % PI 0,56 - 0,66).

Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kapecitabino farmakokinetika vertinta skiriant po 502 - 3 514 mg/m² per parą dozes. 1-ąją ir 14-ąją dienomis atlikti kapecitabino, 5'-DFCR ir 5'-DFUR matavimų duomenys buvo panašūs. 5-FU AUC 14 dieną buvo 30 - 35 % didesnis. Dėl aktyvaus metabolito netiesinės farmakokinetikos sisteminė ekspozicija 5-fluorouracilui sumažėjo daugiau negu sumažinama kapecitabino dozė.

Absorbcija

Išgertas kapecitabinas greitai ir ekstensyviai absorbuojamas, po to ekstensyviai virsta metabolitais - 5'-DFCR ir 5'-DFUR. Vartojant kartu su maistu, kapecitabino absorbcija vyksta lėčiau, bet tai tik šiek tiek paveikia 5'-DFUR ir vėlesnio metabolito 5-FU AUC. Vartojant po valgio 1 250 mg/m² dozę, 14-ąją dieną kapecitabino, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5'-FU ir FBAL didžiausios koncentracijos (C_{max} mkg/ml) plazmoje atitinkamai buvo 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 ir 5,46. Laikas, per kurį susidarė didžiausios koncentracijos (T_{max} valandomis), buvo 1,50, 2,00, 2,00 ir 3,34. AUC_{0-∞} reikšmės mkg•val/ml buvo 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 ir 36,3.

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

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

Eliminacija

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

Gydymas vaistų deriniu

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

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Atlikta pacientų specialių grupių farmakokinetikos analizė, kai 505 pacientai, sergantys gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, gydyti kapecitabinu, skiriant po 1 250 mg/m² du kartus per parą. Lytis, metastazių kepenyse prieš gydymą buvimas ar nebuvimas, Karnofsky fizinio aktyvumo būklė, bendrasis bilirubinas, serumo albuminai, aspartataminotransferazės (ASAT) ir alaninaminotransferazės (ALAT) aktyvumas statistiškai reikšmingo poveikio 5'-DFUR, 5-FU ir FBAL farmakokinetikai neturėjo.

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

Pacientai, kurių inkstų funkcija pablogėjusi

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

Pagyvenę pacientai

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

Etniniai veiksniai

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksiškumo tyrimų metu kasdien duodant *per os* kartotines kapecitabino dozes beždžionėms pavianams ir pelėms, išryškėjo tipinis fluoropirimidinams toksinis poveikis virškinimo traktui, limfoidiniam audiniui ir kraujodaros sistemai. Šis toksinis poveikis buvo grįžtamas. Pastebėtas toksinis kapecitabino poveikis odai, apibūdinamas kaip degeneraciniai/regresiniai pokyčiai. Kapecitabinas neturėjo toksinio poveikio kepenims ir CNS. Toksinis poveikis širdžiai (pvz., pailgėjęs PR ir QT intervalas) nustatytas beždžionėms pavianams po intraveninės injekcijos (100 mg/kg), bet neatsirado kartotinai duodant vaisto gerti (po 1 379 mg/m² per parą).

Dvejų metų kancerogeniškumo tyrimas su pelėmis kancerogeninio kapecitabino poveikio neatskleidė.

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

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Bevandenė laktozė

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)

Kroskarmeliozės natrio druska (E 468)

Hipromeliozė (E 464)

Magnio stearatas (E 572)

Tabletės plėvelė

Capecitabine medac 150 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (E 464)

Talkas

Titano dioksidas (E 171)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Capecitabine medac 500 mg plėvele dengtos tabletės

Hipromeliozė (E 464)

Talkas

Titano dioksidas (E 171)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės

3 metai.

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Aliuminio/aliuminio lizdinės plokštelės

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/aliuminio arba PVC/PVDC/aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuočių dydis: 28, 30, 56, 60, 84, 112 arba 120 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Reikia laikytis saugių citotoksinių vaistinių preparatų tvarkymo reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/802/001-014

EU/1/12/802/029-042

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2012 m. lapkričio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2017 m. birželio 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

08/2021

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.