

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Capecitabine Norameda, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Capecitabine Norameda, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kapetsitabiini.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg kapetsitabiini.

INN: *Capecitabinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Capecitabine Norameda 150 mg: heleda virsiku värvi, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „150“. Tableti ligikaudne suurus on 11,4 mm x 5,9 mm.

Capecitabine Norameda 500 mg: virsiku värvi paralleelsed kapslikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „500“. Tableti ligikaudne suurus on 17,1 mm x 8,1 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Capecitabine Norameda on näidustatud:

- käärsoolevähi III staadiumi (Dukes'i skaala C) adjuvantravina operatsiooni järgselt (vt lõik 5.1).
- metastaatilise kolorektaalse vähi raviks (vt lõik 5.1).
- kaugelearenenud maovähi esimese valiku raviks kombinatsioonis plaatinapreparaate sisaldava raviskeemiga (vt lõik 5.1).
- kombinatsioonis dotsetakseeliga (vt lõik 5.1) lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks juhul, kui tsütotoksiline keemiaravi pole andnud tulemust. Eelnenud ravi peab olema sisaldanud antratsükliini.
- monoteerapiana lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks, kui taksaane ja antratsükliini sisaldav keemiaravi pole andnud tulemust või kui pole näidustatud ravi jätkamine antratsükliiniga.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Capecitabine Noramedat tohib määrata ainult kasvjavastase ravi kogemusega arst. Kõiki patsiente on soovitatav esimese ravitsükli ajal hoolikalt jälgida.

Haiguse progresseerumisel või talumatu toksilisuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada. Capecitabine Norameda standardse ja vähendatud annuse arvestamine vastavalt kehapinna suurusele algannuste 1250 mg/m<sup>2</sup> ja 1000 mg/m<sup>2</sup> puhul on toodud vastavalt tabelites 1 ja 2.

#### Annustamine

Soovitavad annused (vt lõik 5.1):

### Monoteraapia

#### *Käärsoole-, kolorektaal- ja rinnavähk*

Monoteraapiana kasutamisel on kapetsitabiini soovitatav algannus käärsoolevähi adjuvantravis, metastaatilise kolorektaalvähi või lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi ravis 1250 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul, kokku 2500 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas) 14 päeva, millele järgneb 7-päevane ravipaus. Käärsoolevähi III staadiumi adjuvantravi soovitatav kestus on kokku 6 kuud.

### Kombinatsioonravi

#### *Käärsoole-, kolorektaal- ja maovähk*

Kombinatsioonravina kasutamisel tuleb kapetsitabiini soovitatavat algannust vähendada 800...1000 mg/m<sup>2</sup>-ni, kui seda manustatakse kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravipaus, või 625 mg/m<sup>2</sup>-ni kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse pidevalt (vt lõik 5.1).

Kombinatsioonis irinotekaaniga on soovituslikuks algannuseks 800 mg/m<sup>2</sup> manustatuna 2 korda ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood, mille esimesel päeval kombineeritakse 200 mg/m<sup>2</sup> irinotekaaniga. Bevatsizumabi lisamine kombineeritud raviskeemi ei mõjuta kapetsitabiini algannust.

Kapetsitabiini ja tsisplatiini kombinatsiooni saavatel patsientidel tuleb enne tsisplatiini manustamist alustada (juhindudes tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõttest) premedikatsiooni, et säilitada organismi piisav hüdratsioon ja tagada antiemeetiline ravi. Premedikatsiooni antiemeetikumidega vastavalt oksaliplatiini ravimi omaduste kokkuvõttele soovatakse kasutada patsientidel, kes saavad kapetsitabiini pluss oksaliplatiini kombinatsiooni. Käärsoolevähi III staadiumi adjuvantravi soovitatav kestus on 6 kuud.

### Rinnanäärmevähk

Kombinatsioonis dotsetakseeliga on kapetsitabiini soovitatavaks algannuseks metastaatilise rinnanäärmevähi ravis 1250 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta kaks korda ööpäevas 14 päeva vältel, millele järgneb 7-päevane ravipaus ning dotsetakseeli manustatakse annuses 75 mg/m<sup>2</sup> kehapinna kohta ühetunnise veenisisesse infusioonina iga kolme nädala järel. Kapetsitabiini pluss dotsetakseeli kombineeritud ravi saavatel patsientidel tuleb enne dotsetakseeli manustamist alustada (juhindudes dotsetakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest) premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, näiteks deksametasooniga.

### Capecitabine Norameda annuse arvutamine

Tabel 1 Standardse ja vähendatud annuse arvutamine vastavalt kehapinna suurusele kapetsitabiini algannuse 1250 mg/m<sup>2</sup> puhul

	Annus 1250 mg/m <sup>2</sup> (kaks korda ööpäevas)				
	Täisannus  1250 mg/m <sup>2</sup>	150 mg tablettide ja/või 500 mg tablettide arv ühe manustamiskorra kohta (manustada hommikul ja õhtul)		Vähendatud annus (75%)  950 mg/m <sup>2</sup>	Vähendatud annus (50%)  625 mg/m <sup>2</sup>
Kehapindala (m <sup>2</sup> )	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)	150 mg	500 mg	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)
≤1,26	1500	-	3	1150	80
1,27...1,38	1650	1	3	1300	80
1,39...1,52	1800	2	3	1450	95
1,53...1,66	2000	-	4	1500	100
1,67...1,78	2150	1	4	1650	100
1,79...1,92	2300	2	4	1800	115
1,93...2,06	2500	-	5	1950	130
2,07...2,18	2650	1	5	2000	130
≥2,19	2800	2	5	2150	145

Tabel 2 Standardse ja vähendatud annuse arvutamine vastavalt kehapinna suurusele kapetsitabiini algannuse 1000 mg/m<sup>2</sup> puhul

	Annus 1000 mg/m <sup>2</sup> (kaks korda ööpäevas)				
	Täisannus  1000 mg/m <sup>2</sup>	150 mg tablettide ja/või 500 mg tablettide arv ühe manustamiskorra kohta (manustada hommikul ja õhtul)		Vähendatud annus (75%)  750 mg/m <sup>2</sup>	Vähendatud annus (50%)  500 mg/m <sup>2</sup>
Kehapindala (m <sup>2</sup> )	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)	150 mg	500 mg	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)	Annus ühe manustamiskorra kohta (mg)
≤1,26	1150	1	2	800	60
1,27...1,38	1300	2	2	1000	60
1,39...1,52	1450	3	2	1100	75
1,53...1,66	1600	4	2	1200	80
1,67...1,78	1750	5	2	1300	80
1,79...1,92	1800	2	3	1400	90
1,93...2,06	2000	-	4	1500	100
2,07...2,18	2150	1	4	1600	105
≥2,19	2300	2	4	1750	110

Annuste kohandamine ravi ajal:

Üldine

Kapetsitabiinraviga seotud toksilisust võib ravida sümptomaatiliselt ja/või annuse muutmisega (ravi katkestamine või annuse vähendamine). Kui annust vähendatakse, ei tohi seda enam hiljem suurendada. Kõrvaltoimete puhul, mis raviarsti hinnangul ei kujune tõenäoliselt tõsisteks või eluohtlikeks (nt alopeetsia, maitsetundlikkuse muutused, küünekahjustused), võib ravi jätkata annust vähendamata või ravi katkestamata. Kapetsitabiini võtvaid patsiente tuleb informeerida vajadusest mõõdukate või raskete toksilisuse nähtude ilmnemisel koheselt ravi katkestada. Toksilisuse tõttu ärajäänud kapetsitabiini annuseid ei asendata. Järgnevalt on toodud soovitatav annuse kohandamine toksilisuse ilmnemise korral:

Tabel 3 Kapetsitabiini annuse vähendamise skeem (3-nädalane tsükkel või pidev ravi)

Toksilisuse astmed	Annuse kohandamine selle ravitsükli ajal	Annuse kohandamine järgmiseks tsükliks/annus (% algannusest)
• 1. aste	Annus jääb samaks	Annus jääb samaks
• 2. aste		
-esmakordne ilmnemine	Katkesta ravi kuni taandub astmeni 0...1	100 %
-teistkordne ilmnemine		75 %
-kolmas ilmnemine		50 %
-neljas ilmnemine	Lõpetada ravi lõplikult	Ei ole asjakohane
• 3. aste		
- esmakordne ilmnemine	Katkesta ravi kuni taandub astmeni 0...1	75 %
-teistkordne ilmnemine		50 %
-kolmas ilmnemine		Lõpetada ravi lõplikult
• 4. aste		

- esmakordne ilmnemine	Lõpetada ravi lõplikult või kui arsti arvates on ravi jätkamine patsiendile parim, siis katkesta ravi kuni taandub astmeni 0...1	50 %
-teistkordne ilmnemine	Lõpetada ravi lõplikult	Ei ole asjakohane

\*Vastavalt Kanada Riikliku Vähiinstituudi kliiniliste uuringute grupi (NCIC CTG, *National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group*) üldise toksilisuse kriteeriumidele (1. versioon) või USA Riikliku Vähiinstituudi vähiravi hindamisprogrammi kõrvaltoimete terminoloogia üldistele kriteeriumidele (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (versioon 4.0). Käe-jala sündroom ja hüperbilirubineemia vt lõik 4.4.

### *Hematoloogia*

Kui patsiendil on enne ravi alustamist neutrofiilide arv  $<1,5 \times 10^9/l$  ja/või trombotsüütide arv  $<100 \times 10^9/l$ , ei tohi kapetsitabiini manustada. Kui plaanivälised laborianalüüsid ravitsükli jooksul näitavad, et neutrofiilide arv langeb alla  $1,0 \times 10^9/l$  või trombotsüütide arv alla  $75 \times 10^9/l$ , tuleb ravi kapetsitabiiniga lõpetada.

### *Annuse muutmine toksilisuse ilmnemisel, kui kapetsitabiini kasutatakse 3-nädalase tsükli kombinatsioonis teiste ravimitega*

Toksilisuse ilmnemisel, kui kapetsitabiini kasutatakse 3-nädalase tsükli kombinatsioonis teiste ravimitega, peab kapetsitabiini annust muutma vastavalt tabelile 3 (eespool) ja vastavalt teis(t)e ravimi(te) ravimi omaduste kokkuvõttele.

Kui ravitsükli alguses on vajalik kas kapetsitabiini või teis(t)e ravimi(te) manustamise edasi lükkamine, tuleb edasi lükata kõigi ravimite manustamine seniks, kuni on võimalik alustada ravi kõigi ravimitega samaaegselt.

Ravitsükli ajal raviarsti hinnangul kapetsitabiiniga mitteseotud toksilisuse ilmnemisel tuleb kapetsitabiini manustamist jätkata ning teise ravimi annust kohandada vastavalt selle ravimi omaduste kokkuvõttele.

Kui teis(t)e ravimi(te) manustamine tuleb lõplikult lõpetada, võib kapetsitabiinravi taasalustada, kui on täidetud kapetsitabiinravi taasalustamise nõuded.

See soovitus kehtib kõigi näidustuste ja kõigi patsientide erirühmade kohta.

### *Annuse muutmine toksilisuse ilmnemisel, kui kapetsitabiini kasutatakse pideva ravina kombinatsioonis teiste ravimitega*

Kui kapetsitabiini kasutatakse pideva ravina kombinatsioonis teiste ravimitega, peab toksilisuse ilmnemisel kapetsitabiini annuseid muutma vastavalt tabelile 3 (eespool) ja vastavalt teis(t)e ravimi(te) ravimi omaduste kokkuvõttele.

### *Annuste kohandamine patsientide erirühmadel:*

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmed puudulikud ning seetõttu pole välja töötatud annuste kohandamise soovitusi. Puudub informatsioon tsirroosist või hepatiidist tingitud maksakahjustuse kohta.

#### *Neerukahjustus*

Kapetsitabiin on vastunäidustatud raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min [Cockcroft ja Gault] baastasemel) patsientidel. Võrreldes üldpopulatsiooniga suureneb 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...50 ml/min baastasemel) patsientidel. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on algannuse 1250 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta korral soovitatav annust vähendada 75%-ni algannusest. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole algannuse 1000 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta annuse vähendamine vajalik. Kerge

neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 51...80 ml/min baastasemel) patsientidel ei ole algannust vaja kohandada. Kui patsiendil tekivad ravi ajal 2., 3. või 4. astme kõrvaltoimed, on vajalik hoolikas jälgimine ning kohene ravi katkestamine ning sellele järgnevalt annuse kohandamine vastavalt tabelis 3 (eespool) toodud juhistele. Kui arvatud kreatiniini kliirens väheneb ravi ajal väärtuseni alla 30 ml/min, tuleb Capecitabine Norameda-ravi lõpetada. Tabelis olevad annuste kohandamise soovitused neerukahjustuse korral kehtivad nii monoteeraapia kui ka kombineeritud ravi kasutamisel (vt ka alalõik "Eakad" allpool).

#### *Eakad*

Kapetsitabiini monoteeraapia puhul ei ole vaja algannust kohandada. Nooremate patsientidega võrreldes tekib üle 60-aastastel patsientidel siiski sagedamini raviga seotud 3. või 4. astme kõrvaltoimeid. Kui kapetsitabiini kasutati kombinatsioonis teiste ravimitega, esines eakatel patsientidel ( $\geq 65$  aastased) nooremate patsientidega võrreldes rohkem 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid, sealhulgas ravi katkestamist vajanud kõrvaltoimeid. Üle 60-aastaseid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida.

- *kombinatsioonis dotsetakseeliga*: üle 60-aastastel patsientidel tekib võrreldes nooremate patsientidega sagedamini raviga seotud 3. või 4. astme ja ravimist tingitud tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 5.1). 60-aastaste ja vanemate patsientide ravimisel on soovitatav langetada kapetsitabiini algannust 75%-ni (950 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas). Kui  $\geq 60$ -aastastel patsientidel ei teki vähendatud kapetsitabiini algannuste ja dotsetakseeli kombineeritud manustamisel kõrvaltoimeid, võib kapetsitabiini annuseid ettevaatlikult tõsta kuni 1250 mg/m<sup>2</sup>-ni kaks korda ööpäevas.

#### *Lapsed*

Kapetsitabiini kasutamine lastel käärsoole-, kolorektaal-, mao- ja rinnanäärmevähi korral ei ole asjakohane.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Anamneesis rasked ja ootamatud kõrvaltoimed fluoropürimidiinravi ajal.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või fluorouratsiili suhtes.
- Teadaolev dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsuse täielik puudumine (vt lõik 4.4).
- Rasedus ja imetamine.
- Raske leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min).
- Ravi sorivudiini või selle keemiliselt lähedase analoogiga, näiteks brivudiiniga (vt lõik 4.5),
- Vastunäidustuste esinemisel mõne kombinatsioonravis kasutatava ravimi suhtes ei tohi seda ravimit kasutada.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

*Annust limiteerivad toksilised reaktsioonid* on kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, stomatiit ja käe-jala sündroom (käe-jala nahareaktsioon, palmoplantaarne erütrodüsesteesia). Enamus kõrvaltoimetest on pöörduvad ja ei nõua lõplikku ravi katkestamist, kuigi annuseid tuleb vähendada või ravi ajutiselt katkestada.

*Kõhulahtisus*. Raske kõhulahtisusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning dehüdreerumise korral alustada vedelikravi ja elektrolüütide asendamist. Kasutada võib standardseid kõhulahtisusevastaseid ravimeid (nt loperamiid). NCIC CTC 2. astme kõhulahtisus – roojamise sagenemine 4 kuni 6 korrani päevas või öised roojamised. 3. astme kõhulahtisus – roojamise sagenemine 7 kuni 9 korrani päevas või roojapidamatus ja malabsorptsioon. 4. astme kõhulahtisus – roojamise sagenemine  $\geq 10$  korrani päevas või verine kõhulahtisus või parenteraalse asendusravi vajadus. Vajadusel tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2).

*Dehüdratsioon*. Dehüdratsiooni teket tuleb vältida või tekkimisel koheselt ravida. Isutuse, asteenia, iivelduse, oksendamise või kõhulahtisusega patsiendid võivad kiiresti dehüdreeruda. Dehüdratsioon võib põhjustada ägedat neerupuudulikkust, eriti eelneva neerufunktsiooni häirega patsientidel või juhul,

kui kapetsitabiini manustatakse koos nefrotoksiliste ravimitega. Dehüdratsiooni tagajärjel tekkinud äge neerupuudulikkus võib olla potentsiaalselt eluohtlik. 2. (või suurema) astme dehüdratsiooni tekkimisel tuleb kapetsitabiinravi otsekohe katkestada ja dehüdratsiooni korrigeerida. Ravi tohib jätkata alles pärast dehüdratsiooni korrigeerimist ja tekkepõhjuste ravimist või kontrolli alla saamist. Annuste kohandamised teha vastavalt põhjuseks olevale kõrvaltoimele vajaduse järgi (vt lõik 4.2).

*Käe-jala sündroom* (tuntud ka kui käe-jala nahareaktsioon või palmoplantaarne erütrodüesteesia või kemoterapiast tingitud perifeerset kehaosade erüteem). 1. astme käe-jala sündroom – käte ja/või jalgade tuimus, düesteesia/paresteesia, torkimine, valutu turse või erüteem ja/või ebamugavustunne, mis ei sega patsiendi tavalisi tegevusi. 2. astme käe-jala sündroom – käte ja/või jalgade valulik erüteem ja turse ja/või ebamugavustunne, mis segab patsiendi igapäevaseid tegevusi. 3. astme käe-jala sündroom – käte ja/või jalgade märg deskvamatsioon, haavandid, villid ja tugev valu ja/või tugev ebamugavustunne, mis segab täielikult patsiendi tööd või igapäevaseid tegevusi. 2. või 3. astme käe-jala sündroomi tekkimisel tuleb kapetsitabiini manustamine koheselt katkestada kuni reaktsiooni kadumiseni või taandumiseni 1. astmele. 3. astme käe-jala sündroomi järgselt tuleb kapetsitabiini annuseid vähendada. Kapetsitabiini ja tsisplatiini kombineeritud ravi ajal ei soovitata kasutada B<sub>6</sub>-vitamiini (püridoksiin) käe-jala sündroomi sümptomaatiliseks või teiseks profülaktiliseks raviks, kuna avaldatud andmete põhjal võib see vähendada tsisplatiini toimet. On mõningaid andmeid, et dekspantenool on efektiivne käe-jala sündroomi profülaktikaks kapetsitabiinravi saavatel patsientidel.

*Kardiotoksilisus.* Fluoropürimidiin-raviga on seostatud kardiotoksilisust, sealhulgas müokardiinfarkti, stenokardiat, rütmihäireid, kardiogeenset šokki, äkksurma ja elektrokardiograafilisi muutusi (sh väga harvadel juhtudel QT-intervalli pikenemist). Need kõrvaltoimed võivad esineda sagedamini südame isheemiatõve anamneesiga patsientidel. Kapetsitabiinravi saanud patsientidel on tekkinud südame rütmihäireid (sh vatsakeste fibrillatsioon, *torsade de pointes* ja bradükardia), stenokardiat, müokardiinfarkti, südamepuudulikkust ja kardiomiopaatiaid. Raske südamehaiguse, rütmihäirete ja stenokardia anamneesiga patsientide puhul on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.8).

*Hüpo- või hüperkaltseemia.* Kapetsitabiinravi ajal on teatatud hüpo- või hüperkaltseemia tekkest. Olemasoleva hüpo- või hüperkaltseemiaga patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.8).

*Kesk- või perifeerse närvisüsteemi haigused.* Kesk- või perifeerse närvisüsteemi haigusega (nt ajumetastaasid või neuropaatia) patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.8).

*Suhkurtõbi või elektrolüütide tasakaalu häired.* Suhkurtõve ja elektrolüütide tasakaalu häiretega patsientide puhul on vajalik ettevaatus, kuna need võivad kapetsitabiinravi ajal ägeneda.

*Antikoagulantravi kumariini derivaatidega.* Ravimite koostoimete uuringus tõusis varfariini üksikannuste manustamisel S-varfariini keskmine AUC märkimisväärselt (+57 %). Need tulemused viitavad koostoimele, mis on arvatavasti seletatav tsütokroom P450 2C9 isoensüümi süsteemi inhibeerimisega kapetsitabiini poolt. Samaaegselt kapetsitabiini ja antikoagulantraviks suukaudseid kumariini derivaate saavatel patsientidel tuleb tihti jälgida verehüübimissüsteemi vastust (INR või protrombiini aeg) ja vastavalt kohandada antikoaguleeriva ravimi annust (vt lõik 4.5).

*Maksakahjustus.* Ohutust ja efektiivsust käsitlevate andmete puudumise tõttu maksakahjustusega patsientide kohta, tuleb kapetsitabiini kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsiente hoolikalt jälgida, olenemata maksametastaaside olemasolust. Kapetsitabiini manustamine tuleb katkestada, kui tekib raviga seotud bilirubiini sisalduse suurenemine üle 3,0 x ULN või raviga seotud maksa aminotransferaaside (ALT, AST) aktiivsuse suurenemine üle 2,5 x ULN. Kapetsitabiini monoterapiat võib jätkata, kui bilirubiini väärtused langevad ≤3,0 x ULN või maksa aminotransferaaside väärtused langevad ≤2,5 x ULN.

*Neerukahjustus.* Võrreldes üldpopulatsiooniga suureneb mõõduka neerukahjustusega (kreatiiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientidel 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

*DPD-puudulikkus.* Harva on 5-FU-ga seotud ootamatut raskekujulist toksilisust (nt stomatiit, kõhulahtisus, limaskesta põletik, neutropeenia ja neurotoksilisus) seostatud DPD defitsiidiga. Patsientidel, kellel fluorouratsiili lagundamises osaleva ensüümi DPD aktiivsus on madal või puudub, on suurem risk fluorouratsiilist tingitud raskete, eluohtlike või surmaga lõppevate kõrvaltoimete tekkeks. Kuigi DPD defitsiiti ei saa täpselt määratleda, on teada, et patsientidel, kellel esinevad DPYD geeni lookuses teatud homosügootsed või teatud kombineeritud heterosügootsed mutatsioonid, mis võivad põhjustada DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku või peaaegu täielikku puudumist (määratakse kindlaks laboratoorsete analüüside põhjal), on suurim risk eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ning neid patsiente ei tohi kapetsitabiiniga ravida (vt lõik 4.3). Täielikult puuduva DPD aktiivsusega patsientidel ei ole ühegi annuse ohutust tõestatud.

Osalise DPD defitsiidiga patsiente (näiteks kellel esinevad heterosügootsed mutatsioonid DPYD geenis), kellel kapetsitabiin-ravist saadav kasu ületab sellega seotud riske (kaaludes ka muu fluoropürimidiini mittesisaldava kemoterapia skeemi sobivust), peab ravima äärmise ettevaatusega, patsienti sageli jälgides ja vastavalt toksilisusele annust kohandades. Puuduvad piisavad andmed kindla annuse soovitamiseks spetsiifilise testi abil mõõdetud osalise DPD aktiivsusega patsientidele.

Tuvastamata DPD defitsiidiga patsientidel, kes saavad ravi kapetsitabiiniga, võivad tekkida eluohtlikud toksilised toimed, mis avalduvad ägeda üleannustamisena (vt lõik 4.9). 2...4. raskusastme ägeda toksilisuse tekkimisel tuleb ravi otsekohe katkestada. Ravi püsivat lõpetamist tuleb kaaluda, hinnates tekkinud toksiliste toimete algust, kestust ja raskust.

*Oftalmoloogilised komplikatsioonid.* Patsiente, eriti neid, kellel on anamneesis esinenud silmakahjustusi, tuleb hoolikalt jälgida oftalmoloogiliste komplikatsioonide tekke osas nagu keratiit ja sarvkesta kahjustused. Silma kahjustuste ravi tuleb alustada kliinilisel vajadusel.

*Rasked nahareaktsioonid.* Capecitabine Norameda võib indutseerida raskete nahareaktsioonide teket, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalnekrolüüs. Patsientidel, kellel tekib ravi ajal raske allergiline reaktsioon, tuleb Capecitabine Norameda ravi alatiseks lõpetada.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Koostoimed teiste ravimitega:

*Tsütokroom P450 2C9 substraadid:* peale varfariini, ei ole koostoime uuringud kapetsitabiini ja teiste CYP2C9 substraatide vahel läbi viidud. Kapetsitabiini manustamisel koos 2C9 substraatidega (nt fenütoiin) tuleb olla ettevaatlik. Vt ka koostoimed kumariini rühma antikoagulantidega allpool ja lõik 4.4.

*Kumariin rühma antikoagulandid:* kapetsitabiini manustamisel samaaegselt kumariini derivaatidega, nt varfariini ja fenprokumooniga, on teatatud hüübimisnäitajate muutumisest ja/või veritsustest. Need nähud tekkisid mõne päeva kuni mõne kuu jooksul pärast kapetsitabiinravi alustamist ning mõnel juhul ühe kuu jooksul pärast kapetsitabiinravi lõpetamist. Kliinilises farmakokineetiliste koostoimete uuringus suurendas ühekordsel 20 mg varfariini manustamisel kapetsitabiini kasutamine S-varfariini AUC-d 57 %, samaaegselt suurenes INR 91 %. Kuna R-varfariini metabolismi ei mõjutatud, viitavad need uuringuandmed sellele, et kapetsitabiin vähendab isoensüüm 2C9 toimet, kuid ei mõjuta isoensüüme 1A2 ja 3A4. Kumariini derivaatidega samaaegselt kapetsitabiinravi saavaid patsiente tuleb regulaarselt kontrollida hüübimisnäitajate muutuste suhtes (PT või IRN) ja vajadusel kohandada antikoagulandi annust.

*Fenütoiin:* kapetsitabiini ja fenütoiini samaaegsel kasutamisel on teatatud fenütoiini plasmakontsentratsiooni tõusust ja üksikutel juhtudel fenütoiini intoksikatsiooni sümptomite tekkest. Fenütoiiniga samaaegselt kapetsitabiinravi saavatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida fenütoiini kontsentratsiooni plasmal.

*Foliinhape/foolhape:* kapetsitabiini ja foolhappe kombineeritud uuring näitas, et foolhappe ei omanud olulist toimet kapetsitabiini ja tema metaboliitide farmakokineetikale. Kuid foolhappel on toime kapetsitabiini farmakodünaamikale ning foolhappe võib ravimi toksilisust suurendada: kapetsitabiini monoterapia vahelduva raviskeemi korral on maksimaalne talutav annus 3000 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas, kuid foolhappega (30 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas) koos ainult 2000 mg/m<sup>2</sup>. Toksilisus võib suureneeda 5-FU/LV ravilt üleminekul kapetsitabiinile. Foliinhappe ja foolhappe sarnasuse tõttu võib see olla oluline täiendava foolhappe kasutamise korral folaadipuuduse korral.

*Sorivudiin ja analoogid:* sorivudiini ja 5-FU kooskasutamisel on kirjeldatud kliiniliselt olulist ravimitevahelist koostoimet. Sorivudiini toimele inhibeeritakse dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi. Selle koostoime tulemusel suureneb fluoropürimidiini toksilisus, mis on potentsiaalselt surmaga lõppev. Seetõttu ei tohi kapetsitabiini manustada samaaegselt koos sorivudiini või selle keemiliselt lähedaste analoogidega, nt brivudiiniga (vt lõik 4.3). Sorivudiini või selle keemiliselt lähedaste analoogidega (nt brivudiin) ravi lõpetamise ja kapetsitabiinravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg.

*Antatsiid:* uuriti alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidide toimet kapetsitabiini farmakokineetikale. Kapetsitabiini ja ühe metaboliidi (5'-DFCR) kontsentratsioon plasmas suurenes vähesel määral; toime kolmele põhimetaboliidile (5'-DFUR, 5-FU ja FBAL) puudus.

*Allopurinool:* koostoimeid allopurinooliga on uuritud 5-FU puhul; 5-FU efektiivsus võis väheneda. Allopurinooli ja kapetsitabiini samaaegset kasutamist tuleb vältida.

*Alfainterferoon:* kapetsitabiini maksimaalne talutav annus koos interferooniga alfa-2a (3 MTÜ/m<sup>2</sup> ööpäevas) oli 2000 mg/m<sup>2</sup> võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga, kui maksimaalne talutav annus oli 3000 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas.

*Radioterapia:* kapetsitabiini maksimaalselt talutav annus (MTD) on 3000 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas. Kombineeritult pärasoolevähi radioterapiaga, on kapetsitabiini maksimaalselt talutav annus (MTD) 2000 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas kas pidevalt kasutatuna või manustatuna 6-nädalase radioterapia kuuri vältel iga päev esmaspäevast reedeni.

*Oksaliplatiin:* kapetsitabiini või tema metaboliitide, vaba plaatina või kogu plaatina ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi ei esinenud, kui kapetsitabiini manustati kombinatsioonis oksaliplatiiniga või kombinatsioonis oksaliplatiini ja bevatsizumabiga.

*Bevatsizumab:* puudus bevatsizumabi kliiniliselt oluline toime kapetsitabiini või tema metaboliitide farmakokineetilistele näitajatele oksaliplatiini juuresolekul.

Koostoimed toiduga: kõigis kliinilistes uuringutes pidid patsiendid kapetsitabiini manustama 30 minuti jooksul pärast sööki. Kuna olemasolevad ohutuse ja efektiivsuse andmed on saadud ravimi manustamisel toiduga samaaegselt, on kapetsitabiini soovitatav võtta koos toiduga. Toiduga samaaegsel manustamisel väheneb kapetsitabiini imendumise kiirus (vt lõik 5.2).

#### **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad kapetsitabiinravi ajal rasestumisest hoiduma. Kui patsient rasestub kapetsitabiinravi ajal, tuleb naist teavitada võimalikest ohtudest lootele. Ravi ajal tuleb kasutada efektiivset kontratseptsiooni.

##### Rasedus

Kapetsitabiini kasutamist raseduse ajal pole uuritud, aga tuleb eeldada et kapetsitabiini kasutamine raseduse ajal võib põhjustada lootekahjustusi. Reproduktioonitoksilisuse uuringutes loomadeli oli kapetsitabiin embrüoletaalse ja teratogeense toimega. Need leiud on fluoropürimidiini derivaatide puhul oodatud toimeteks. Kapetsitabiin on raseduse ajal vastunäidustatud.



### Imetamine

Ei ole teada, kas kapetsitabiin eritub inimestel rinnapiima. Lakteerivatel rottidel eritus piima arvestatav kogus kapetsitabiini ja tema metaboliite. Kapetsitabiiniravi ajal tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed Capecitabine Norameda toime kohta fertiilsusele. Capecitabine Norameda kesketes uuringutes osalesid mehed ja rasestuda võivad naised ainult juhul, kui nad olid nõus kasutama heakskiidetud rasestumisvastast meetodit raseduse vältimiseks uuringu kestel ja põhjendatud aja jooksul pärast uuringut.

Loomuuringutes täheldati toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Capecitabine Norameda mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kapetsitabiin võib põhjustada pearinglust, väsimust ja iiveldust.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusandmete kokkuvõte

Kapetsitabiini üldine ohutusprofiil põhineb andmetel, mis on saadud enam kui 3000 patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoterapiiana või kombinatsioonis erinevate kemoterapia skeemidega mitmesugustel näidustustel. Kapetsitabiini monoterapiia ohutusprofiil on võrreldav metastaatilise rinnavähi, metastaatilise kolorektaalvähi ja käärsoolevähi adjuvantravi puhul. Ülevaade suurematest uuringutest, sealhulgas uuringute ülesehitusest ja tähtsamatest efektiivsuse tulemustest vt lõik 5.1.

Kõige sagedamini kirjeldatud ja/või kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed olid seedetrakti häired (eriti diarröa, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, stomatiit), käe-jala sündroom (palmoplantaarne erütrodüesteesia), väsimus, asteenia, isutus, kardiotoksilisus, olemasoleva neerufunktsiooni häire süvenemine ja tromboos/emboolia.

### Tabel kokkuvõttega kõrvaltoimetest

Uurija hinnangul võimalikult, tõenäoliselt või kaudselt kapetsitabiini manustamisega seotud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4 (kapetsitabiini monoterapiia) ja tabelis 5 (kapetsitabiin kombinatsioonis erinevate kemoterapia skeemidega mitmesugustel näidustustel). Alljärgnevaid pealkirju kasutati liigitamiseks kõrvaltoimeid esinemissageduse järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

### Kapetsitabiini monoterapiia

Tabelis 4 on toodud kapetsitabiini monoterapiiaga seotud kõrvaltoimed enam kui 1900 patsiendi osalusega kolmest põhilisest uuringust (uuringud M66001, SO14695 ja SO14796) saadud ohutusandmete kombineeritud analüüsi põhjal. Kõrvaltoimed on lisatud sobivasse esinemissageduse gruppi vastavalt üldisele esinemissagedusele kombineeritud analüüsi põhjal.

Tabel 4 Raviga seotud kõrvaltoimete kokkuvõtte kapetsitabiini monoterapiat saanud patsientidel

<b>Organsüsteem</b>	<b>Väga sage</b> <i>Kõik raskusastmed</i>	<b>Sage</b> <i>Kõik raskusastmed</i>	<b>Aeg-ajalt</b> <i>Raske ja/või eluohtlik (raskusaste 3...4) või meditsiiniliselt oluline</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	-	Herpesviirus-infektsioon, nasofarüngiit, alumiste hingamisteede infektsioon	Sepsis, kuseteede infektsioon, tselluliit, tonsilliit, farüngiit, suuõõne kandidiaas, gripp, gastroenteriit, seeninfektsioon, infektsioon, hamba abstsess
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</i>	-	-	Lipoom
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	-	Neutropeenia, aneemia	Febriilne neutropeenia, pantsütopeenia, granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) suurenemine/ protrombiini aja pikenemine
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	-		Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Isutus	Dehüdratsioon, kehakaalu langus	Suhkurtõbi, hüpokaleemia, söögiisu häired, alatoitus, hüpertriglütserideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	-	Unetus, depressioon	Segasusseisund, paanikahood, depressiivne meeleolu, libiido langus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	-	Peavalu, letargia, pearinglus, paresteesia düsgeusia	Afaasia, mäluhäired, ataksia, minestus, tasakaaluhäired, tundlikkushäired, perifeerne neuropaatia
<i>Silma kahjustused</i>	-	Suurenenud pisaravool, konjunktiviit, silmärritus	Nägemisteravuse langus, kahelinägemine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	-	-	Vertiigo, kõrvavalu
<i>Südame häired</i>	-	-	Ebastabiilne stenokardia, stenokardia, müokardi isheemia, kodade virvendus, arütmia, tahhükardia, siinustahhükardia, südamepekslemine

<i>Vaskulaarsed häired</i>	-	Tromboflebiit	Süvaveenide tromboos, hüpertensioon, petehhiad, hüpotensioon, kuumahood, perifeerne külmatunne
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiimumi häired</i>	-	Hingeldus, ninaverejooks, köha, rinorröa	Kopsuemboolia, pneumotooraks, hemoptüüs, astma, pingutusdüspnoe
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhulahtisus, oksendamise, iiveldus, stomatiit, kõhuvalu	Seedetrakti verejooks, kõhukinnisus, ülakõhuvalu, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	Soolesulgus, astsiit, enteriit, gastriit, düsfaagia, alakõhuvalu, ösofagiit, ebamugavustunne kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, koliit, veri väljaheites
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	-	Hüperbilirubineemia, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides	Ikterus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Lööve, alopeetsia, erüteem, nahakuivus, sügelus, naha hüperpigmentatsioon, makulaarne lööve, nahaketendus, dermatiit, pigmentatsiooni häired, küünekahjustused	Villid, nahahaavandid, lööve, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioon, palmarne erüteem, näotursee, purpur, kiiritusravi järgne sündroom
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	-	Valu jäsemetes, seljavalu, artralgiat	Liigeste turse, luuvalu, näovalu, skeletilihaste jäikus, lihaskõrvaldus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	-	-	Hüdronefroos, kusepidamatus, hematuuria, noktuuria, vere kreatiniinisalduse suurenemine
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>	-	-	Vaginaalne verejooks
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Väsimus, asteenia	Palavik, perifeersed tursed, halb enesetunne, rindkerevalu	Tursed, külmavärinad, gripitaoline haigus, <i>rigor</i> , kehatemperatuuri tõus

#### Kapetsitabiin osana kombinatsioonravist

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed, mis on seotud kapetsitabiini kasutamisega kombinatsioonis erinevate kemoterapia skeemidega mitmesugustel näidustustel ning põhinevad enam kui 3000 patsiendilt saadud ohutusandmetel. Kõrvaltoimed on lisatud sobivasse esinemissageduse gruppi (väga sage või sage) vastavalt ükskõik millises suuremas kliinilises uuringus täheldatud suurimale esinemissagedusele ning on lisatud ainult juhul, kui neid täheldati **lisaks** kapetsitabiini monoterapia puhul täheldatud kõrvaltoimetele või **suurema esinemissagedusega** kui kapetsitabiini monoterapia puhul (vt tabel 4). Kapetsitabiini kasutamisel osana kombinatsioonravist on aeg-ajalt kirjeldatud kõrvaltoimed sellised, mis ühtivad kapetsitabiini monoterapia või kombinatsioonravimi monoterapia puhul kirjeldatuga (kirjanduses ja/või vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes).

Mõned kõrvaltoimed on sellised, mida täheldatakse sageli kombinatsioonravimi kasutamisel (nt

perifeerne sensoorne neuropaatia dotsetakseeli või oksaliplatiini, hüpertensioon bevatsizumabi puhul); samas ei saa välistada nende halvenemist kapetsitabiinravi toimetel.

Tabel 5 Kokkuvõtte kapetsitabiini osana kombinatsioonravist saanud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetest, mida täheldati **lisaks** kapetsitabiini monoterapia puhul täheldatud kõrvaltoimetele või **suurema esinemissagedusega** kui kapetsitabiini monoterapia puhul

<b>Organsüsteem</b>	<b>Väga sage</b> <i>Kõik raskusastmed</i>	<b>Sage</b> <i>Kõik raskusastmed</i>
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	-	<i>Herpes zoster</i> , kuseteede infektsioon, suuõõne kandidiaas, ülemiste hingamisteede infektsioon, riniit, gripp, +infektsioon, suuherpes
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	+Neutropeenia, +leukopeenia, +aneemia, +neutropeeniline palavik, trombotsütopeenia	Luuüdi depressioon, +febriilne neutropeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	-	Ülitundlikkus
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Söögiisu vähenemine	Hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpomagneseemia, hüpokaltseemia, hüpoplükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	-	Unehäired, ärevus
<i>Närvsüsteemi häired</i>	Paresteesia, düsesteesia, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, düsgeusia, peavalu	Neurotoksilisus, treemor, neuralgia, ülitundlikkusreaktsioon, hüpesteesia
<i>Silma kahjustused</i>	Suurenenud pisaravool	Nägemishäired, silmade kuivus, silmavalu, nägemishäired, ähmane nägemine
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	-	Tinnitus, hüpoakuusia
<i>Südame häired</i>	-	Kodade virvendus, müokardi isheemia/infarkt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Alajäsemete turse, hüpertensioon, +emboolia ja tromboos	Nahaõhetus, hüpotensioon, hüpertensiivne kriis, kuumahood, veenipõletik
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Kurguvalu, neelu düsesteesia	Luksumine, neelu-kõri valu, häälekähedus
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhukinnisus, düspepsia	Seedetrakti ülemise osa verejooks, suuhaavandid, gastriit, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, suu valu, düsfaagia, pärasoole verejooks, alakõhuvalu, suu düsesteesia, suu paresteesia, suu hüpesteesia, ebamugavustunne kõhus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	-	Maksafunktsiooni häired
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Alopeetsia, küünekahjustus	Liighigistamine, erütematoosne lööve, urtikaaria, öine higistamine
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Müalgia, artralgia, jäsemevalu	Lõualuu valu, lihasspasmid, trism, lihasnõrkus

<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	-	Hematuuria, proteiinuuria, renaalse kreatiniini kliirensi vähenemine, düsuuria
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Püreeksia, nõrkus, +letargia, temperatuuri talumatus	Limaskestapõletik, jäsemevalu, valu, külmavärinad, rindkerevalu, gripitaoline haigus, +palavik, infusiooniga seotud reaktsioon, süstekoha reaktsioon, infusioonikoha valu, süstekoha valu
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	-	Kontusioon

+Iga mõiste puhul põhines esinemissagedus erineva raskusega kõrvaltoimetel. Kui kõrvaltoime juures on märged "+", põhines esinemissagedus 3...4. raskusastme kõrvaltoimetel. Kõrvaltoimed on lisatud vastavalt suurimale esinemissagedusele, mida täheldati ükskõik millises suuremas kombineeritud uuringus.

#### *Turuletulekujärgne kogemus*

Turuletulekujärgse kogemuse käigus on täheldatud lisaks veel järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid:

Tabel 6 Kokkuvõtte kapetsitabiini kõrvaltoimetest, millest teatati turuletulekujärgselt

<b>Organsüsteem</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>
<i>Närvisüsteemi häired</i>		Toksiline leukoentsefalopaatia
<i>Silma kahjustused</i>	Pisarakanali stenoos, sarvkesta kahjustus, keratiit, tähniline keratiit	
<i>Südame häired</i>	Ventrikulaarne fibrillatsioon, QT-intervalli pikenemine, <i>torsade de pointes</i> , bradükardia, vasospasm	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Maksapuudulikkus, kolestaatiline hepatiit	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Kutaanne erütematoosne luupus	Rasked nahareaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalnekroolüüs (vt lõik 4.4)
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Dehüdratsiooni tagajärjel tekkiv äge neerupuudulikkus	

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Käe-jala sündroom (vt lõik 4.4):*

Kui kapetsitabiini manustati annuses 1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas päeval 1...14 iga 3 nädala järel, oli erineva raskusega käe-jala sündroomi esinemissagedus 53...60% kapetsitabiini monoterapia uuringutes (käärsoolevähi adjuvantravi, metastaatilise kolorektaalvähi ja rinnavähi ravi uuringud) ja 63% metastaatilise rinnavähi ravi kapetsitabiini/dotsetakseeli rühmas. Kui kapetsitabiini manustati annuses 1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas päeval 1...14 iga 3 nädala järel, oli erineva raskusega käe-jala sündroomi esinemissagedus kapetsitabiini kombinatsioonravi puhul 22...30%.

14 kliinilise uuringu meta-analüüs andmetega enam kui 4700-lt patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoterapiat või kapetsitabiini kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel (käärsoole-, kolorektaal-, mao- ja rinnavähk), näitas 2066 (43%) patsiendil käe-jala sündroomi (kõik raskusastmed) esinemise aja mediaaniks 239 [95% CI 201, 288] päeva pärast kapetsitabiinravi alustamist. Kõikides kombineeritud uuringutes olid järgmised ühisnäitajad statistiliselt oluliselt seotud käe-jala sündroomi suurenenud tekkeriskiga: kapetsitabiini algannuse (grammides) suurendamine, kapetsitabiini kumulatiivse annuse (0,1\*kg) vähendamine, suhtelise annusetugevuse suurendamine esimesel kuuel nädalal, uuringuravi kestuse (nädalates) pikendamine, vanuse suurendamine (10 aasta kaupa), naissugu ja hea ECOG sooritusvõime ravieelselt (0 *versus* ≥1).

*Kõhulahtisus (vt lõik 4.4):*

Kapetsitabiin võib põhjustada kõhulahtisust, mida on kirjeldatud kuni 50% patsientidest.

Tulemused 14 kliinilise uuringu meta-analüüsist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikides kombineeritud uuringutes olid järgmised ühishäired statistiliselt oluliselt seotud kõhulahtisuse suurenenud tekkeriskiga: kapetsitabiini algannuse (grammides) suurendamine, uuringuravi kestuse (nädalates) pikendamine, vanuse suurendamine (10 aasta kaupa) ja naissugu. Järgmised ühishäired olid statistiliselt oluliselt seotud kõhulahtisuse tekkeriski vähenemisega: kapetsitabiini kumulatiivse annuse (0,1\*kg) suurendamine ja suhtelise annusetugevuse suurendamine esimesel kuuel nädalal.

*Kardiotoksilisus (vt lõik 4.4):*

Lisaks tabelites 4 ja 5 kirjeldatud kõrvaltoimetele on kapetsitabiini monoterapiaga kasutamise seoses kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid esinemissagedusega alla 0,1%, mis põhinevad 949 patsiendi osalusega 7 kliinilisest uuringust (kaks III faasi ja viis II faasi kliinilist uuringut metastaatilise kolorektaalvähi ja metastaatilise rinnavähi puhul) saadud kliiniliste ohutusandmete kombineeritud analüüsil: kardiomiopaatia, südamepuudulikkus, äkksurm ja ventrikulaarne ekstrasüstoolia.

*Entsefalopaatia:*

Lisaks tabelites 4 ja 5 kirjeldatud ja seitsmest kliinilisest uuringust saadud kliiniliste ohutusandmete üldkirjeldatud kombineeritud analüüsil põhinevatele kõrvaltoimetele on kapetsitabiini monoterapiaga kasutamise seoses kirjeldatud ka entsefalopaatiaid esinemissagedusega alla 0,1%.

#### Patsientide erigrupid

*Eakad patsiendid (vt lõik 4.2):*

Kapetsitabiini monoterapiaga ja kapetsitabiini/dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud  $\geq 60$ -aastastelt patsientidelt saadud ohutusandmete analüüsi põhjal suurenes raviga seotud 3. ja 4. astme ja raviga seotud tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus võrreldes  $< 60$ -aastaste patsientidega. Samuti katkestas enam kapetsitabiini/dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud  $\geq 60$ -aastastest patsientidest ravi seoses kõrvaltoimete tekkega võrreldes  $< 60$ -aastaste patsientidega.

Tulemused 14 kliinilise uuringu meta-analüüsist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikides kombineeritud uuringutes oli vanuse suurendamine (10 aasta kaupa) statistiliselt oluliselt seotud käe-jala sündroomi ja kõhulahtisuse tekkeriski suurendamisega ning neutropeenia tekkeriski vähenemisega.

*Sugu*

Tulemused 14 kliinilise uuringu meta-analüüsist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikides kombineeritud uuringutes oli naissugu statistiliselt oluliselt seotud käe-jala sündroomi ja kõhulahtisuse tekkeriski suurendamisega ning neutropeenia tekkeriski vähenemisega.

*Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2):*

Ravimi ohutust kajastavate kapetsitabiini monoterapiaga (kolorektaalvähk) andmete analüüsimisel täheldati ravieelse neerukahjustusega patsientidel raviga seotud 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissageduse suurendamist võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (36%-l neerukahjustuseta patsientidest,  $n=268$  vs 41%-l kerge neerufunktsiooni häirega,  $n=257$  ja 54%-l mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidest,  $n=59$ ) (vt lõik 5.2). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel oli sagedamini vaja annust vähendada (44%) võrreldes neerukahjustuseta või kerge neerukahjustusega patsientidega (vastavad väärtused 33% ja 32%). Samuti katkestati enneaegselt ravi sagedamini (esimese kahe ravitsükli ajal katkestas ravi 21%) võrreldes neerukahjustuseta või kerge neerukahjustusega patsientidega (vastavalt 5% ja 8%).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See

võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise nähtudeks on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, limaskestapõletik, seedetrakti ärritusnähud ja verejooks ning luuüdi depressioon. Üleannustamise ravi on toetav ja sümptomaatiline ning suunatud kliiniliste nähtude korrigeerimisele ja nende võimalike tüsistuste ärahoidmisele.

### 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

#### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: tsütostaatikumid (antimetaboliidid)

ATC-kood: L01BC06

Kapetsitabiin on mittetsütotoksiline fluoropürimidiini karbamaat, mis toimib tsütotoksiliste omadustega 5-fluoruratsiili (5-FU) suukaudselt manustatava prekursorina. Kapetsitabiin aktiveerub mitmete ensüümide vahendusel (vt lõik 5.2). Lõpliku 5-FU moodustumise eest vastutab tümidiini fosforülaas (*ThyPase*), mida sisaldavad kasvajakoe ning samuti normaalsed koe, kuigi enamasti vähemal hulgal. Loomse koe transplantaadi mudelid inimese vähirakkudega näitasid kapetsitabiini sünergistlikku toimet dotsetakseeliga, mis võib olla seotud tümidiinfosforülaasi ülesregulatsiooniga dotsetakseeli poolt.

On tõendeid, et 5-FU metaboliseerub anaboolsel teel, blokeerides deoksüüridüülhappe metüülatsioonireaktsiooni tümidüülhappeks, pärssides seega deoksüribonukleiinhappe (DNA) sünteesi. 5-FU pärssib ka ribonukleiinhappe (RNA) ja valkude sünteesi. Kuna RNA ja DNA on raku jagunemiseks ja kasvamiseks asendamatud, võib 5-FU manustamine tümidiinivaeguse tõttu vallandada tasakaalustamatu rakukasvu ja rakkude surma. Toime DNA-le ja RNA-le on aktiivsem kiirelt proliferuuvates rakkudes, milles 5-FU metaboliseerub kiiremini.

Käärsoole- ja kolorektaalvähk:

#### Kapetsitabiini monoterapia adjuvantravina käärsoolevähi korral

III staadiumi (Dukes' i C) käärsoolevähiga patsientidel läbiviidud mitmekesuselise, randomiseeritud, kontrollitud III-faasi kliinilise uuringu andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist adjuvantravina käärsoolevähiga patsientidel (XACT uuring; M66001). Selles uuringus randomiseeriti kapetsitabiini ravile 1987 patsienti (24 nädala jooksul 3-nädalaste tsüklikena 1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravivaba periood) või 5-FU ja leukovoriinile (Mayo kliinilise skeemi järgi: 20 mg/m<sup>2</sup> leukovoriini intravenoosselt, millele järgneb 5-FU manustamine 425 mg/m<sup>2</sup> intravenoossete boolustena 1. - 5. päeval, iga 28 päeva järel 24-nädala jooksul). Kapetsitabiin oli i.v. 5-FU/LV-ga haigusevaba elulemuse perioodil protokollis järgses populatsioonis (riski suhe 0,92; 95 % CI 0,80 - 1,06) vähemalt ekvivalentne. Kogu randomiseeritud populatsioonis näitasid kapetsitabiini vs 5-FU/LV erinevuse testid haigusvaba ja üldise elulemuse riski suhet vastavalt 0,88 (95 % CI 0,77 - 1,01; p = 0,068) ja 0,86 (95 % CI 0,74 - 1,01; p = 0,060). Keskmise järeljälgimise aeg analüüsi läbiviimise ajal oli 6,9 aastat. Eelplaneeritud mitmemõõtmelises Coxi analüüsis demonstreeriti kapetsitabiini paremust võrreldes boolusena manustatud 5-FU/LV-ga. Järgnevad mudelisse kaasa arvatud tegurid olid statistilise analüüsi plaanis eelnevalt kindlaks määratud: vanus, aeg operatsioonist randomiseerimiseni, sugu, CEA sisalduse algväärtus, lümfisõlmed ravielselt ja riik. Kogu randomiseeritud populatsioonis oli kapetsitabiin parem kui 5 FU/LV nii haigusvaba elulemuse (riskisuhe 0,849; 95% CI 0,739...0,976; p = 0,0212) kui üldise elulemuse suhtes (riskisuhe 0,828; 95% CI 0,705...0,971; p = 0,0203).

#### Kombinatsioonravi käärsoolevähi adjuvantravina

Andmed ühest mitmekesuselisest randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust III staadiumi (Dukes' i skaala C) käärsoolevähiga patsientidel toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga (XELOX) käärsoolevähi adjuvantravina (uuring NO16968). Selles

uurings randomiseeriti 944 patsienti saama 24 nädala jooksul 3 nädalat kestvaid ravitsükleid kapetsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravipaus) ja oksaliplatiini (130 mg/m<sup>2</sup> 2 tundi kestva veeniinfusioonina iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval) kombinatsiooniga; 942 patsienti randomiseeriti saama boolusena 5-FU-d ja leukovoriini. Haigusvaba elulemuse esmase analüüsi põhjal ITT populatsioonis oli XELOX oluliselt parem kui 5-FU/LV (HR=0,80, 95% CI=[0,69; 0,93]; p=0,0045). 3-aasta haigusvaba elulemus oli 71% XELOX'i ja 67% 5-FU/LV puhul. Teisese tulemusnäitaja (retsidiivivaba elulemuse) analüüs toetab neid tulemusi riskisuhte (HR) väärtusega 0,78 (95% CI=[0,67; 0,92]; p=0,0024) XELOX'i vs 5-FU/LV puhul. XELOX'i puhul ilmnes parem üldine elulemus HR väärtusega 0,87 (95% CI=[0,72; 1,05]; p=0,1486), mis tähendab surma riski 13% vähenemist. 5-aasta üldise elulemuse määr oli 78% XELOX'i versus 74% 5-FU/LV puhul. Efektiivsusandmed üldise elulemuse ja haigusvaba elulemuse kohta on saadud vastavalt keskmise 59-kuulise ja 57-kuulise vaatlusaja jooksul. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus ITT populatsioonis oli suurem XELOX kombinatsioonravi rühmas (21%) kui 5-FU/LV monoterapia rühmas (9%).

#### Kapetsitabiini monoterapia metastaatilise kolorektaalvähi korral

Kapetsitabiini efektiivsust metastaatilise kolorektaalvähi ravis esimese rea ravimina näidati kahes identselt läbiviidud mitmekeskuselises randomiseeritud ja kontrollitud III faasi kliinilises uuringus (SO14695; SO14796). 603-le patsiendile manustati kapetsitabiini (3-nädalaste tsüklikena 1250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 2 nädala vältel, millele järgnes 1-nädalane vaheperiood) ning 604-le patsiendile 5-FU-d ja leukovoriini Mayo skeemi järgi (20 mg/m<sup>2</sup> leukovoriini intravenoosselt, millele järgneb 5-FU manustamine 425 mg/m<sup>2</sup> intravenoosete boolustena 1. kuni 5. päeval, iga 28 päeva järel). Objektivne ravivastus (uurijate hinnangul) saavutati 25,7 % kapetsitabiiniga ravitud populatsioonist ning 16,7 % Mayo skeemi kasutanutest; p<0,0002. Üldine progressioonivaba periood kapetsitabiiniga ravitud patsientide seas oli 140 päeva ning Mayo skeemi puhul 144 päeva. Elulemuse mediaan kapetsitabiini grupis oli 392 päeva ja Mayo grupis 391 päeva. Hetkel puuduvad võrdlevad andmed kapetsitabiini monoterapia ja esimese valiku kombineeritud ravi kohta kolorektaalvähi ravis.

#### Kombinatsioonravi metastaatilise kolorektaalvähi esimese valiku ravina

Andmed mitmekeskuselisest, randomiseeritud, kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust (NO16966) toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga või kombinatsioonis oksaliplatiini ja bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalvähi esimese valiku raviks. Uuring koosnes kahest osast: esialgne kahe uuringurühmaga osa, kus 634 patsienti randomiseeriti kahte erinevasse ravirühma (sh XELOX või FOLFOX-4) ning sellele järgnev 2x2 faktoriaalne osa, kus 1401 patsienti randomiseeriti nelja erinevasse ravirühma (sh XELOX pluss platseebo, FOLFOX-4 pluss platseebo, XELOX pluss bevatsizumab ja FOLFOX-4 pluss bevatsizumab). Raviskeemid vt tabel 7.

Tabel 7 Raviskeemid uuringus NO16966 (metastaatiline kolorektaalvähi)

	Ravi	Algannus	Raviskeem
FOLFOX-4 või FOLFOX-4 + bevatsizumab	Oksaliplatiin	85 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 t	Oksaliplatiin 1. päeval iga 2 nädala järel
	Leukovoriin	200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 t	Leukovoriin 1. ja 2. päeval iga 2 nädala järel
	5-fluorouratsiil	400 mg/m <sup>2</sup> i.v. boolus, millele järgnes 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. 22 t	5-fluorouratsiil i.v. boolus/infusioon, mõlemad 1. ja 2. päeval iga 2 nädala järel
	Platseebo või bevatsizumab	5 mg/kg i.v. 30...90 min	1. päeval enne FOLFOX-4, iga 2 nädala järel
XELOX või XELOX+ bevatsizumab	Oksaliplatiin	130 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 t	Oksaliplatiin 1. päeval iga 3 nädala järel
	Kapetsitabiin	1000 mg/m <sup>2</sup> suu kaudu kaks korda ööpäevas	Kapetsitabiin suu kaudu kaks korda ööpäevas 2 nädalat (järgnes 1-nädalane ravivaba periood)
	Platseebo või bevatsizumab	7,5 mg/kg i.v. 30...90 min	1. päeval enne XELOX'it, iga 3 nädala järel



5-fluorouratsiil: i.v. boolussüst vahetult pärast leukovoriini

XELOX'i rühmade üldisel võrdlemisel FOLFOX-4 rühmadega demonstreeriti samaväärsust progressioonivaba elulemuse osas sobilikel patsientidel ja ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis (vt tabel 8). Tulemused näitavad, et üldise elulemuse osas on XELOX samaväärne FOLFOX-4-ga (vt tabel 8). XELOX'i pluss bevatsizumabi võrdlus FOLFOX-4 pluss bevatsizumabiga oli eelnevalt kindlaksmääratud uuriv analüüs. Selles ravi alarühmade võrdluses oli XELOX pluss bevatsizumab progressioonivaba elulemuse osas sarnane FOLFOX-4 pluss bevatsizumabiga (riskimäär 1,01; 97,5% CI 0,84...1,22). Esmase analüüsi ajal oli ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis järelkontroll kestnud keskmiselt 1,5 aastat; tabelisse 8 on lisatud ka pärast ühte järelkontrolli lisa-aastat tehtud analüüside andmed. Kuid raviaegne progressioonivaba elulemuse analüüs ei kinnitanud üldise progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse analüüsi tulemusi: XELOX *versus* FOLFOX-4 riskimäär oli 1,24 (97,5% CI 1,07...1,44). Kuigi sensitiivsusanalüüsid näitavad, et raviskeemide ja kasvaja hindamise aja erinevused mõjutavad raviaegset progressioonivaba elulemuse analüüsi, ei ole selle tulemuse täielikku seletust leitud.

Tabel 8 Uuringu NO16966 samaväärsuse analüüsi tähtsamad efektiivsuse tulemused

ESMANE ANALÜÜS			
	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)	
Populatsioon	Aja mediaan tüsistuste tekkeni (päevad)		Riskimäär (97,5% CI)
<b>Näitaja: Progressioonivaba elulemus</b>			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
<b>Näitaja: Üldine elulemus</b>			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
TÄIENDAV JÄRELKONTROLLI AASTA			
Populatsioon	Aja mediaan tüsistuste tekkeni (päevad)		Riskimäär (97,5% CI)
<b>Näitaja: Progressioonivaba elulemus</b>			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
<b>Näitaja: Üldine elulemus</b>			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

\*EPP=sobilike patsientide populatsioon; \*\*ITT=*intent-to-treat* populatsioon

Randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringus (CAIRO) uuriti kapetsitabiini kasutamist algannuses 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaaniga metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esimese valiku ravis. 820 patsienti randomiseeriti saama järjestikust ravi (n=410) või kombinatsioonravi (n=410). Järjestikune ravi koosnes esimese valikuna kapetsitabiinist (1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul), teise valikuna irinotekaanist (350 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval) ja kolmanda valikuna kombinatsioonravist kapetsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval). Kombinatsioonravi koosnes esimese valikuna kapetsitabiinist (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja irinotekaanist (250 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval) (XELIRI) ja teise valikuna ravist kapetsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval). Kõiki ravitsükleid manustati 3-nädalaste intervallidega. Esimese valiku ravi puhul oli progressioonivaba elulemuse mediaan *intent-to-treat* populatsioonis 5,8 kuud (95%CI 5,1...6,2 kuud) kapetsitabiini monoterapia ja 7,8 kuud (95%CI 7,0...8,3 kuud; p=0,0002) XELIRI puhul. Kuid seda seostati seedetrakti toksilisuse ja neutroopenia suurema esinemissagedusega esimese valiku XELIRI-ravi jooksul (26% ja 11% vastavalt XELIRI ja esimese valiku kapetsitabiinravi puhul).

XELIRI't on võrreldud 5-FU + irinotekaaniga (FOLFIRI) kolmes randomiseeritud uuringus metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel. XELIRI raviskeem sisaldas kapetsitabiini annuses 1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas kolmenädalase tsükli 1...14. päeval kombinatsioonis 1. päeval manustatud

250 mg/m<sup>2</sup> irinotekaaniga. Suurimas uuringus (BICC-C) randomiseeriti patsiendid saama kas avatud FOLFIRI (n=144), boolus 5-FU (mIFL) (n=145) või XELIRI (n=141) ning lisaks randomiseeriti saama kas topeltpimeravi tselekoksiibi või platseeboga. Keskmise progressioonivaba elulemus (PFS) oli 7,6 kuud FOLFIRI, 5,9 kuud mIFL (p=0,004 võrdluse puhul FOLFIRI'ga) ja 5,8 kuud XELIRI puhul (p=0,015). Keskmise üldine elulemus (OS) oli 23,1 kuud FOLFIRI, 17,6 kuud mIFL (p=0,09) ja 18,9 kuud XELIRI (p=0,27) puhul. XELIRI-ravi saanud patsientidel ilmnis ülemäärane seedetrakti toksilisus FOLFIRI'ga võrreldes (kõhulahtisuse esinemissagedus 48% ja 14% vastavalt XELIRI ja FOLFIRI puhul).

Uuringus EORTC randomiseeriti patsiendid saama avatud FOLFIRI (n=41) või XELIRI (n=44) ning lisaks randomiseeriti saama kas topeltpimeravi tselekoksiibi või platseeboga. Keskmise progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus olid lühemad XELIRI puhul võrreldes FOLFIRI'ga (PFS 5,9 *versus* 9,6 kuud ja OS 14,8 *versus* 19,9 kuud), lisaks kirjeldati XELIRI puhul kõhulahtisuse ülemääraast esinemissagedust (41% XELIRI, 5,1% FOLFIRI).

Skof jt poolt avaldatud uuringus randomiseeriti patsiendid saama kas FOLFIRI't või XELIRI't. Üldine ravivastuse määr oli 49% XELIRI ja 48% FOLFIRI rühmas (p=0,76). Ravi lõpus puudusid haiguse ilmingud 37%-l XELIRI ja 26%-l FOLFIRI rühma patsientidest (p=0,56). Toksilisus oli sarnane mõlema ravi puhul, välja arvatud neutropeenia, mida esines sagedamini FOLFIRI't saanud patsientidel.

Montagnani jt kasutasid ülalkirjeldatud kolmest uuringust saadud tulemusi, et läbi viia metastaatilise kolorektaalvähi raviks kasutatud FOLFIRI ja XELIRI raviskeeme võrdlevate randomiseeritud uuringute üldine analüüs.

FOLFIRI'ga seostati haiguse progresseerumise riski märkimisväärset vähenemist (HR, 0,76; 95%CI, 0,62...0,95; p <0,01), mis on osaliselt tingitud XELIRI raviskeemide halvast taluvusest.

FOLFIRI't + bevatsizumabi ja XELIRI't + bevatsizumabi võrdlevast randomiseeritud kliinilisest uuringust (Souglakos jt, 2012) saadud andmed ei näidanud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse olulisi erinevusi ravirühmade vahel. Patsiendid randomiseeriti saama XELIRI't + bevatsizumabi (rühm A, n=167) või XELIRI't + bevatsizumabi (rühm B, n=166). Rühmas B, XELIRI raviskeem kasutati kapetsitabiini 1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul + irinotekaan 250 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval. Keskmise progressioonivaba elulemus oli 10,0 ja 8,9 kuud (p=0,64), üldine elulemus 25,7 ja 27,5 kuud (p=0,55) ning ravivastuse määr 45,5 ja 39,8% (p=0,32) vastavalt FOLFIRI-Bev ja XELIRI-Bev puhul. XELIRI + bevatsizumabiga ravitud patsientidel kirjeldati kõhulahtisuse, febrilise neutropeenia ja käe-jala nahareaktsioonide oluliselt suuremat esinemissagedust kui FOLFIRI + bevatsizumabiga ravitud patsientidel koos oluliselt pikenenud raviviivituste ning sagedasemate annuse vähendamiste ja ravi katkestamistega.

Mitmekeskuselise, randomiseeritud, kontrollitud II faasi uuringu (AIO KRK 0604) andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist algannuses 800 mg/m<sup>2</sup> 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaan ja bevatsizumabiga metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide esimese valiku raviks. 120 patsienti randomiseeriti saama modifitseeritud XELIRI raviskeemi: kapetsitabiin (800 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), irinotekaan (200 mg/m<sup>2</sup> 30 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja bevatsizumab (7,5 mg/kg 30...90 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel); kokku 127 patsienti randomiseeriti saama ravi: kapetsitabiin (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), oksaliplatiin (130 mg/m<sup>2</sup> 2 tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja bevatsizumab (7,5 mg/kg 30...90 minutit kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel). Allpool on toodud pärast keskmiselt 26,2 kuud kestnud järelkontrolli uuringupopulatsioonis täheldatud ravivastused.

Tabel 9 Põhilised efektiivsuse tulemused uuringust AIO KRK

	<i>XELOX + bevatsizumab (ITT: N=127)</i>	<i>Modifitseeritud XELIRI+ bevatsizumab (ITT: N= 120)</i>	<i>Riski suhtarv 95% CI P-väärtus</i>
<i>Progressioonivaba elulemus 6 kuu möödudes</i>			
<i>ITT</i>	76%	84%	-
<i>95% CI</i>	69...84%	77...90%	
<i>Keskmine progressioonivaba elulemus</i>			
<i>ITT</i>	10,4 kuud	12,1 kuud	0,93
<i>95% CI</i>	9,0...12,0	10,8...13,2	0,82...1,07 P=0,30
<i>Keskmine üldine elulemus</i>			
<i>ITT</i>	24,4 kuud	25,5 kuud	0,90
<i>95% CI</i>	19,3...30,7	21,0...31,0	0,68...1,19 P=0,45

Kombinatsioonravi metastaatilise kolorektaalvähi teise valiku ravis

Andmed mitmekeskuselisest, randomiseeritud, kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust (NO16967) toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga metastaatilise kolorektaalvähi teise valiku raviks. Selles uuringus randomiseeriti 627 metastaatilise kolorektaalse kartsinoomiga patsienti, kes olid saanud eelnevat ravi irinotekaaniga kombinatsioonis fluoropürimidiini skeemiga esimese valiku ravina, saama ravi XELOX'i või FOLFOX-4-ga. XELOX'i ja FOLFOX-4 annustamis skeem (ilma platseebot või bevatsizumabi lisamata) vt tabel 6. XELOX oli samaväärne FOLFOX-4-ga progressioonivaba elulemuse osas protokollijärgses (*per-protocol*) ja ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis (vt tabel 10). Tulemused näitavad, et üldise elulemuse osas on XELOX samaväärne FOLFOX-4-ga (vt tabel 10). Esmase analüüsi ajal oli ravikavatsuse alusel (*intent-to-treat*) populatsioonis järelkontroll kestnud keskmiselt 2,1 aastat; tabelisse 10 on lisatud ka pärast 6 täiendavat järelkontrolli kuud tehtud analüüside andmed.

Tabel 10 Uuringu NO16967 samaväärsuse analüüsi tähtsamad efektiivsuse tulemused

<b>ESMANE ANALÜÜS</b>			
	<b>XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)</b>	<b>FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N= 314)</b>	<b>Riskimäär (95% CI)</b>
<b>Populatsioon</b>	<b>Aia mediaan tüsistuste tekkeni (näevad)</b>		
<b>Näitaja: Progressioonivaba elulemus</b>			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Näitaja: Üldine elulemus</b>			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
<b>TÄIENDAVALD 6 JÄRELKONTROLLI KUUD</b>			
<b>Populatsioon</b>	<b>Aia mediaan tüsistuste tekkeni (näevad)</b>		<b>Riskimäär (95% CI)</b>
<b>Näitaja: Progressioonivaba elulemus</b>			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
<b>Näitaja: Üldine elulemus</b>			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

\*PPP=*per-protocol* populatsioon; \*\*ITT=*intent-to-treat* populatsioon

Kaugelearenenud maovähk:

Andmed kaugelearenenud maovähiga patsientidel läbiviidud mitmekeskuselisest, randomiseeritud, kontrollitud III faasi kliinilisest uuringust toetavad kapetsitabiini kasutamist kaugelearenenud maovähi esimese valiku ravina (ML17032). Selles uuringus randomiseeriti 160 patsienti saama ravi kapetsitabiini (1000 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgneb 7-päevane ravipaus) ja tsisplatiiniga (80 mg/m<sup>2</sup> 2 tundi kestva infusioonina iga 3 nädala järel). Kokku 156 patsienti randomiseeriti saama ravi 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas püsiinfusioonina päevaldel 1...5 iga 3 nädala

järel) ja tsisplatiiniga (80 mg/m<sup>2</sup> 2 tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel). Kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga oli samaväärne 5-FU ja tsisplatiini kombinatsiooniga progressioonivaba elulemuse suhtes per protocol analüüsis (riskimäär 0,81; 95% CI 0,63...1,04). Progressioonivaba elulemuse kestuse mediaan oli 5,6 kuud (kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga) versus 5,0 kuud (5-FU kombinatsioonis tsisplatiiniga). Elulemuse kestuse riskimäär (üldine elulemus) oli sarnane progressioonivaba elulemuse riskimääraga (riskimäär 0,85; 95% CI 0,64...1,13). Elulemuse kestuse mediaan oli 10,5 kuud (kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga) versus 9,3 kuud (5-FU kombinatsioonis tsisplatiiniga).

Andmed randomiseeritud, mitmekeskuselisest III faasi uuringust, mis võrdles kapetsitabiini 5-FU'ga ja oksaliplatiini tsisplatiiniga kaugelearenenud maovähiga patsientidel, toetab kapetsitabiini kasutamist kaugelearenenud maovähi esimese valiku ravimina (REAL-2). Selles uuringus randomiseeriti 1002 patsienti 2x2 faktoriaalse meetodi abil ühte järgmisest 4 grupist:

- ECF: epirubitsiin (50 mg/m<sup>2</sup> boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), tsisplatiin (60 mg/m<sup>2</sup> kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga 3 nädala järel) ja 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas püsiinfusiooni teel tsentraalse veenitee kaudu).
- ECX: epirubitsiin (50 mg/m<sup>2</sup> boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), tsisplatiin (60 mg/m<sup>2</sup> kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiin (625 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas pideva ravina).
- EOF: epirubitsiin (50 mg/m<sup>2</sup> boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), oksaliplatiin (130 mg/m<sup>2</sup> kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga kolme nädala järel) ja 5-FU (200 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas püsiinfusiooni teel tsentraalse veenitee kaudu).
- EOX: epirubitsiin (50 mg/m<sup>2</sup> boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), oksaliplatiin (130 mg/m<sup>2</sup> kaks tundi kestva infusiooni teel 1. päeval iga kolme nädala järel) ja kapetsitabiin (625 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas pideva ravina).

Esmased efektiivsuse analüüsid protokollijärgses populatsioonis demonstreerisid samaväärsust üldise elulemuse suhtes kapetsitabiinil ja 5-FU-baseeruvate raviskeemide võrdlemisel (riskimäär 0,86; 95% CI 0,8...0,99) ning oksaliplatiinil ja tsisplatiinil baseeruvate raviskeemide võrdlemisel (riskimäär 0,92; 95% CI 0,80...1,1). Üldise elulemuse amediaan kapetsitabiinil baseeruvate raviskeemide korral oli 10,9 kuud ja 5-FU-baseeruvate raviskeemide korral 9,6 kuud. Üldise elulemuse mediaan tsisplatiinil baseeruvate raviskeemide korral oli 10,0 kuud ja oksaliplatiinil baseeruvate raviskeemide korral 10,4 kuud.

Kapetsitabiini on kasutatud ka kombinatsioonis oksaliplatiiniga kaugelearenenud maovähi raviks. Kapetsitabiini monoterapia uuringud näitavad, et kapetsitabiin on toimiv kaugelearenenud maovähi raviv.

#### Käärsoole-, kolorektaal- ja kaugelearenenud maovähk: metaanalüüs

Kuue kliinilise uuringu (uuringud SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) metaanalüüs toetab 5-FU asendamist kapetsitabiiniga monoterapia ja kombinatsioonravi puhul seedetrakti vähi raviks. Kombineeritud analüüs hõlmab 3097 kapetsitabiini sisaldavat raviskeemi saanud patsienti ja 3074 5-FU'd sisaldavat raviskeemi saanud patsienti. Üldise elulemuse mediaan oli 703 päeva (95% CI: 671; 745) Kapetsitabiini sisaldavat raviskeemi saanud patsientidel ja 683 päeva (95% CI: 646; 715) 5-FU'd sisaldavat raviskeemi saanud patsientidel. Üldise elulemuse riskimäär oli 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00, p=0,0489), mis näitab, et kapetsitabiini sisaldavad raviskeemid ei ole tõhusamad 5-FU'd sisaldavatest raviskeemidest.

#### Rinnanäärmevähk:

*Kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsioonravi lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi korral*

Ühe mitmekeskuselise randomiseeritud ja kontrollitud III faasi kliinilise uuringu andmete põhjal sobib kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsioon lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi esimese rea raviks, kui antratsükliini sisaldav tsütotoksiline kemoterapia pole andnud tulemusi. Nimetatud uuringus manustati 255-le patsiendile kapetsitabiini (1250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 2 nädala vältel, millel järgnes 1-nädalane vaheperiood) ja dotsetakseeli (75 mg/m<sup>2</sup> ühetunnilise infusioonina iga 3

nädala järel) ning 256 patsiendile manustati ainult dotsetakseeli (100 mg/m<sup>2</sup> ühetunnilise infusioonina iga 3 nädala järel). Elulemus oli pikem kapetsitabiini + dotsetakseeli kombinatsiooni grupis (p=0,0126). Elulemuse mediaan oli vastavalt 442 päeva (kapetsitabiin + dotsetakseel) ja 352 päeva (ainult dotsetakseel). Üldine objektiivne ravivastus kõigi randomiseeritud uuritavate seas (uurijate hinnangul) oli 41,6 % (kapetsitabiin + dotsetakseel) vs 29,7 % (ainult dotsetakseel); p=0,0058. Progresseerunud haiguse väljakujunemise aeg oli pikem kapetsitabiin + dotsetakseeli grupis (p<0,0001). Progressioonivaba perioodi mediaan oli vastavalt 186 (kapetsitabiin + dotsetakseel) vs 128 päeva (ainult dotsetakseel).

*Kapetsitabiini monoteeraapia pärast ebaõnnestunud ravi taksaanide, antratsükliine sisaldava kemoteeraapiaga ja neile, kellele antratsükliiniravi ei ole näidustatud*

Kahe mitmekeskesuselise II faasi kliinilise uuringu tulemused kinnitavad kapetsitabiini monoteeraapia sobivust patsientidele, kelle puhul taksaane ja antratsükliini sisaldav kemoteeraapia ei andnud tulemust või kelle puhul ei ole näidustatud edasine ravi antratsükliiniga. Nende uuringute käigus raviti kapetsitabiiniga kokku 236 patsienti (2-nädalaste tsüklikena 1250 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas 2 nädala vältel, millele järgnes 1-nädalane vaheperiood). Üldine objektiivne ravivastus (uurijate hinnangul) oli 20 % (esimene uuring) ning 25 % (teine uuring). Keskmised progressioonivabad perioodid olid vastavalt 93 ja 98 päeva. Elulemuse mediaan oli 384 ja 373 päeva.

#### Kõik näidustused:

14 kliinilise uuringu meta-analüüs andmetega enam kui 4700-lt patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoteeraapiat või kapetsitabiini kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel (käärsoole-, kolorektaal-, mao- ja rinnanäärmevähk), näitas pikemat üldist elulemust kapetsitabiini saanud patsientidel, kellel tekkis käe-jala sündroom, kui patsientidel, kellel seda ei tekkinud: üldise elulemuse mediaan 1100 päeva (95% CI 1007; 1200) vs 691 päeva (95% CI 638; 754) riskimääraga 0,61 (95% CI 0,56; 0,66).

#### Lapsed:

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Capecitabine Norameda'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta käärsoole ja pärasoole adenokartsinoomi, mao adenokartsinoomi ja rinnanäärme kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Kapetsitabiini farmakokineetikat on uuritud annuste vahemikus 502...3514 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas. 1. ja 14. päeval mõõdetud kapetsitabiini, 5'-deoksü-5-fluorotsütidiini (5'-DFCR) ja 5'-deoksü-5-fluorouridiini (5'-DFUR) parameetrid olid sarnased. 5-FU AUC oli 14. päeval 30...35 % kõrgem. Kapetsitabiini annuse vähendamine langetas süsteemse 5-FU moodustumist enam kui annusele vastavalt, mis viitab aktiivse metaboliidi mittelineaarsetele farmakokineetikale.

#### Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub kapetsitabiin seedetraktist kiiresti ja hästi, millele järgneb ulatuslik metaboliitide moodustumine (5'-DFCR, 5'-DFUR). Ravimi manustamine koos toiduga vähendab kapetsitabiini imendumist, kuid mõjutab vähe 5'-DFUR-i AUC-d ja sellest tekkiva metaboliidi 5-FU AUC-d. 14. päeval pärast ravimi söömisejärgset manustamist annuses 1250 mg/m<sup>2</sup> olid kapetsitabiini, 5'-DFCR-i, 5'-DFUR-i, 5-FU ja FBAL-i maksimaalsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 4,67, 3,05, 12,1, 0,95 ja 5,46 mikrogrammi/ml. Aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks (T<sub>max</sub> tundides) oli 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 ja 3,34. AUC<sub>0-∞</sub> väärtused olid vastavalt 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 ja 36,3 mikrogrammi\*tunnis/ml.

#### Jaotumine

*In vitro* uuringutes, kus kasutati inimese vereplasmata, leiti, et kapetsitabiin, 5'-DFCR, 5'-DFUR ja 5-FU seonduvad plasmavalkudega vastavalt 54 %, 10 %, 62 % ja 10 % ulatuses, peamiselt albumiiniga.

#### Biotransformatsioon

Kapetsitabiin metaboliseerub esmalt maksa karboksüülesteri vahendusel 5'-DFCR-ks ning edasi tsütidiindeaminaasi vahendusel (mida leidub peamiselt maksas ja tuumori kudedes) 5'-DFUR-ks.

Viimase katalüüsi 5-FU-ks teostab tümidiini fosforülaas (ThyPase). Tümidiini fosforülaasi sisaldavad tuumorikoed, kuid samuti normaalsed koed; viimased siiski vähemal hulgal. Kapetsitabiini astmeline biotransformatsioon 5-FU-ks viib toimeaine kuhjumiseni tuumorirakkudes; kolorektaalse tuumori korral eriti viimase stroomarakkudes. Kapetsitabiini suukaudse manustamise järgselt kolorektaalvähki põdevatele patsientidele oli 5-FU kontsentratsioonide suhe vähikoes ja kõrvalasetsevates kudedes 3,2 (tulemused varieerusid 0,9-st 8,0-ni). 5-FU kontsentratsioonide suhe vähikoes ja plasmas oli 21,4 (varieerudes 3,9-st 59,9-ni; n=8), tervete kudede ja plasma suhe oli 8,9 (varieerudes 3,0-st 25,8-ni; n=8). Tümidiini fosforülaasi aktiivsus oli mõõtmiste andmetel 4 korda suurem primaarse kolorektaalvähi koes võrreldes kõrvalasetsevate kudedega. Immunohistokeemiliste uuringute andmetel esineb tümidiini fosforülaasi rohkem tuumori stroomarakkudes.

5-FU metaboliseerub ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) vahendusel edasi palju vähem toksilisemaks dihidro-5-fluorouratsiiliks (FUH<sub>2</sub>). Dihidropürimidinaas lõhustab pürimidiinringi 5-fluoroureidopropioonhappeks (FUPA). Lõpuks muudab beeta-ureidopropionaas FUPA alfa-fluoro-beeta-alaniiniks (FBAL), mis väljutatakse uriiniga. Dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsus limiteerib protsessi aktiivsust. DPD puudulikkus võib põhjustada kapetsitabiini toksilisuse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Eritumine

Kapetsitabiini, 5'-DFCR-i, 5'-DFUR-i, 5-FU ja FBAL-i eliminatsiooni poolväärtusajad olid vastavalt 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 ja 3,23 tundi. Kapetsitabiin ja selle metaboliidid erituvad organismist peamiselt uriiniga; 95,5 % manustatud kapetsitabiini annusest leiti uriinist. Eritumine väljaheitega oli minimaalne (2,6 %). Peamiseks uriinist leitud metaboliidiks oli FBAL (57 % manustatud annusest). Ligikaudu 3 % manustatud annusest eritus muutumatul kujul.

#### Kombineeritud ravi

I faasi uuringud, milles hinnati kapetsitabiini mõju dotsetakseeli või paklitakseeli farmakokineetikasse ja vastupidi, ei näidanud kapetsitabiini toimet dotsetakseeli või paklitakseeli farmakokineetikasse (C<sub>max</sub> ja AUC) ega dotsetakseeli või paklitakseeli toimet 5'-DFUR farmakokineetikasse.

#### Farmakokineetika patsientide erirühmades

Patsientide erirühmade farmakokineetika uuring viidi läbi 505-l kolorektaalvähki põdeval patsiendil, kellele manustati kapetsitabiini 1250 mg/m<sup>2</sup> kaks korda ööpäevas. Sugu, maksametastaaside olemasolu või puudumine ravi alustamisel, *Karnofsky Performance* staatus või üldbilirubiini, albumiini, ASAT-i ja ALAT-i seerumikontsentratsioon ei mõjutanud oluliselt 5-FU, 5'-DFUR-i ja FBAL-i farmakokineetikat.

*Maksafunktsiooni häire maksametastaaside tõttu:* uuring kolorektaalvähiga patsientidel on näidanud, et kerge kuni mõõdukas maksafunktsiooni häire, mis on tingitud maksametastaasidest, põhjustab kapetsitabiini biosaadavuse ja 5-FU moodustumise suurenemist, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Raske maksapuudulikkusega patsientide osas andmed farmakokineetika kohta puuduvad.

*Neerukahjustusega patsiendid:* farmakokineetika uuring vähihaigetel näitas, et kerge kuni raske neerukahjustus (kreatiniinikliirensi vähenemine) ei mõjuta kapetsitabiini ega 5-FU farmakokineetikat. Kreatiniinikliirens mõjutab aga 5'-DFUR-i ja FBAL-i farmakokineetikat: kreatiniinikliirensi vähenemisel 50 % võrra suurenes AUC vastavalt 35 % ja 114 %. Metaboliit FBAL antiproliferatiivset aktiivsust ei oma.

*Eakad:* populatsiooni farmakokineetika analüüs 27 kuni 86-aastastel patsientidel (46 % (234) olid ≥65-aastased) näitas, et vanus ei mõjuta 5'-DFUR-i ja 5-FU farmakokineetikat. FBAL-i AUC suurenes seoses vanusega (20 % vanuse lisandumisel suurenes FBAL-i AUC 15 %). AUC suurenemine oli ilmselt seotud neerufunktsiooni halvenemisega eakatel patsientidel.

*Etnilised faktorid:* kapetsitabiini 14 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 825 mg/m<sup>2</sup> suukaudse manustamise järgselt oli jaapanlastest patsientidel (n=18) kapetsitabiini C<sub>max</sub> ligikaudu 36 % madalam ja AUC 24 % madalam kui valgenahalistel patsientidel (n=22). Jaapanlastest patsientidel oli ka FBAL-i C<sub>max</sub> ligikaudu 25 % madalam ja FBAL-i AUC 34 % madalam kui valgenahalistel patsientidel. Nende

erinevuste kliiniline olulisus pole teada. Teiste metaboliitide (5'-DFCR, 5'-DFUR, and 5-FU) puhul märkimisväärsed erinevust ei esinenud.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes ahvidele ja hiirtele igapäevaselt suukaudselt manustatud kapetsitabiin põhjustas toksilist toimet seedetraktile, lümfi- ja vereloomesüsteemile, mis on tüüpiline fluoropürimidiinidele. Nimetatud toksilised toimed olid pöörduvad. Kapetsitabiini manustamisega seoses täheldati ka degeneratiivseid/regressiivseid nahamuutusi. Maksa- või kesknärvisüsteemi toksilisust ei täheldatud. Kardiovaskulaarset toksilisust (näiteks PR- või QT-intervalli pikenemist) kirjeldati ahvide puhul, kui ravimit manustati 100 mg/kg intravenoosselt, samas suukaudsete korduvate annuste manustamisel 1379 mg/m<sup>2</sup> ööpäevas sarnast toimet ei leitud.

Kaheaastases kartsinogeensuuringus hiirtega vastavat toimet kapetsitabiinil ei täheldatud.

Standardsetes fertiilsuuringutes leiti viljakuse langust emastel hiirtel, kellele manustati kapetsitabiini; nimetatud toime oli pöörduv ravimivaba perioodi järgselt. Lisaks täheldati 13-nädalases uuringus isastel hiirtel atroofilisi ja degeneratiivseid muutusi reproduktiivorganites, kuid ka see toime osutus pöörduvaks ravimivaba perioodi järel.

Hiirtel teostatud embrüotoksilisuse ja teratogeensuse uuringutes leiti ravimil annusest sõltuvat loote resorptsiooni põhjustavat ja teratogeenset toimet. Ravimi suurte annuste kasutamisel sagenesid ahvidel embrüoletaalsuse ja abortide juhud, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud.

Kapetsitabiin ei osutunud mutageenseks *in vitro* bakterite kultuuril (Amesi test) ega imetaja rakukultuuril (hiina hamstri V79/HPRT geenmutatsiooni test). Siiski, sarnaselt teistele nukleosiidi analoogidele, oli kapetsitabiin klastogeenne inimese lümfotsüütide suhtes *in vitro*; samuti osutusid positiivseteks hiire luuüdi mikronukleuste testid *in vivo*.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

*Tableti sisu:*

Naatriumkroskarmelloos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Hüpromelloos  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

*Tableti kate:*

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Talk  
Makrogool  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Al/PVC/PVDC blister ja Al/PVC/PE/PVDC blister.

150 mg: 60 õhukese polümeerikattega tabletti

500 mg: 120 õhukese polümeerikattega tabletti

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB Norameda

Meistru 8a

Vilnius-02189

Leedu

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

150 mg: 794312

500 mg: 794412

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.08.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2018