

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Capecitabine Sandoz, 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Capecitabine Sandoz, 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Capecitabine Sandoz 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg kapetsitabiini.

Teedaolevat toimet omavad abiained:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 13,1 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Capecitabine Sandoz 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg kapetsitabiini.

Teedaolevat toimet omavad abiained:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 43,7 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

INN: *Capecitabinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Capecitabine Sandoz 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Heleroosa õhukese polümeerikattega ovaalse kujuga (5,5 mm × 11,0 mm) tablett, mille ühel küljel on märgistus „150”.

Capecitabine Sandoz 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Roosa õhukese polümeerikattega ovaalse kujuga (8,4 mm × 16,0 mm) tablett, mille ühel küljel on märgistus „500”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kapetsitabiin on näidustatud:

- käärsoolevähi III staadiumi (Dukes'i skaala C) adjuvantravina operatsiooni järgselt (vt lõik 5.1).
- metastaatilise kolorektaalse vähi raviks (vt lõik 5.1).
- kauglearenenud maovähi esimese valiku raviks kombinatsioonis platinapreparaati 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.
- monoterapiiana 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 Sandozt tohib määrata ainult kasvajakavastase ravi kogemusega arst. Kõiki patsiente on soovitatav esimese ravitsükli ajal hoolikalt jälgida.

Haiguse progresseerumisel või talumatu toksilisuse tekkimisel tuleb ravi lõpetada. Capecitabine Sandoze standardse ja vähendatud annuse arvestamine vastavalt kehapiinna suurusele algannuste 1250 mg/m² ja 1000 mg/m² korral on toodud vastavalt tabelites 1 ja 2.

Annustamine

Soovitatavad annused (vt lõik 5.1).

Monoteraapia

Käärsoole-, kolorektaal- ja rinnanäärmevähk

Monoteraapiana kasutamisel on kapetsitabiini soovitatav algannus käärsoolevähi adjuvantravis, metastaatilise kolorektaalse vähi või lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi ravis 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul; ööpäevas kokku annuses, mis vastab 2500 mg/m²) 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 Capecitabine Sandoze soovitatavat algannust vähendada 800...1000 mg/m²-ni, kui seda manustatakse kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane ravipaus, või 625 mg/m²-ni kaks korda ööpäevas, kui seda manustatakse pidevalt (vt lõik 5.1). Kombinatsioonis irinotekaaniga on soovitatav algannus 800 mg/m², kui seda manustatakse kaks korda ööpäevas 14 päeva, millele järgneb 7-päevane ravimivaba periood irinotekaani manustamisega esimesel päeval 200 mg/m². Bevatsizumabi lisamine kombineeritud raviskeemi ei mõjuta Capecitabine Sandoze algannust. Capecitabine Sandoze 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. Capecitabine Sandoze ja oksaliplatiini kombinatsiooni saavatel patsientidel soovitatakse kasutada premedikatsiooni antiemeetikumidega vastavalt oksaliplatiini ravimi omaduste kokkuvõttele. Käärsoolevähi III staadiumi patsientide adjuvantravi soovitatav kestus on kokku 6 kuud.

Rinnanäärmevähk

Metastaatilise rinnanäärmevähi ravis kombinatsioonis dotsetakseeliga on Capecitabine Sandoze soovitatavaks algannuseks 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva vältel, millele järgneb 7-päevane ravipaus, ning dotsetakseeli manustatakse 75 mg/m² ühetunnise veenisese infusioonina iga kolme nädala järel. Capecitabine Sandoze ja dotsetakseeli kombinatsiooni saavatel patsientidel tuleb enne dotsetakseeli manustamist alustada (juhindudes dotsetakseeli ravimi omaduste kokkuvõttest) premedikatsiooni suukaudsete kortikosteroididega, nt deksametasooniga.

Capecitabine Sandoze annuse arvutamine

Tabel 1. Capecitabine Sandoze standardse ja vähendatud annuse arvutamine vastavalt kehapinna suurusele algannuse 1250 mg/m² korral

	Annus 1250 mg/m ² (kaks korda ööpäevas)				
	Täisannus 1250 mg/m ²	150 mg tablettide ja/või 500 mg tablettide arv ühe manustamiskorra kohta (manustada hommikul ja õhtul)		Vähendatud annus (75%) 950 mg/m ²	Vähendatud annus (50%) 625 mg/m ²
Keha- pindala (m ²)	Annus ühe manustamis- korra kohta (mg)	150 mg	500 mg	Annus ühe manustamis- korra kohta (mg)	Annus ühe manustamis- korra kohta (mg)
≤ 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27...1,38	1650	1	3	1300	800
1,39...1,52	1800	2	3	1450	950
1,53...1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67...1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79...1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93...2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07...2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

Tabel 2. Capecitabine Sandoze standardse ja vähendatud annuse arvutamine vastavalt kehapinna suurusele algannuse 1000 mg/m² korral

	Annus 1000 mg/m ² (kaks korda ööpäevas)				
	Täisannus 1000 mg/m ²	150 mg tablettide ja/või 500 mg tablettide arv ühe manustamiskorra kohta (manustada hommikul ja õhtul)		Vähendatud annus (75%) 750 mg/m ²	Vähendatud annus (50%) 500 mg/m ²
Keha- pindala (m ²)	Annus ühe manustamis- korra kohta (mg)	150 mg	500 mg	Annus ühe manustamis- korra kohta (mg)	Annus ühe manustamis- korra kohta (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27...1,38	1300	2	2	1000	600
1,39...1,52	1450	3	2	1100	750
1,53...1,66	1600	4	2	1200	800
1,67...1,78	1750	5	2	1300	800
1,79...1,92	1800	2	3	1400	900
1,93...2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07...2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Annuste kohandamine ravi ajal

Üldine

Capecitabine Sandoze manustamisega seotud toksilisust võib ravida sümptomaatiliselt ja/või annuse muutmise (ravi katkestamise või annuse vähendamise). Kui annust on kord vähendatud, siis ei tohi seda enam hiljem suurendada. Toksilisuse nähtude korral, mis raviarsti hinnangul ei kujune tõenäoliselt tõsisteks või eluohtlikeks (nt alopeetsia, maitsetundlikkuse muutused, küünekahjustused), võib ravi jätkata sama annusega ilma annust vähendamata või ravi katkestamata. Capecitabine Sandozt saavaid patsiente tuleb teavitada vajadusest mõõdukate või raskete toksilisuse nähtude

ilmnemisel koheselt ravi katkestada. Toksilisuse tõttu ärajäänud Capecitabine Sandoze annuseid ei asendata. Järgnevalt on toodud soovitatavad annuse kohandamised toksilisuse ilmnemise korral.

Tabel 3. Capecitabine Sandoze annuse vähendamise skeem (3-nädalane tsüklil või pidev ravi)

Toksilisuse astmed*	Annuse kohandamine selle ravitsükli ajal	Annuse kohandamine järgmiseks tsüklis/annuseks (% algannusest)
• 1. aste	Annus jääb samaks	Annus jääb samaks
• 2. aste		
- esmane ilmnemine	Katkestada ravi, kuni taandub astmeni 0...1	100%
- teine ilmnemine		75%
- kolmas ilmnemine		50%
- neljas ilmnemine	Lõpetada ravi lõplikult	Ei ole asjakohane
• 3. aste		
- esmane ilmnemine	Katkestada ravi, kuni taandub astmeni 0...1	75%
- teine ilmnemine		50%
- kolmas ilmnemine		Lõpetada ravi lõplikult
• 4. aste		
- esmane ilmnemine	Lõpetada ravi lõplikult või kui arsti hinnangul on ravi jätkamine patsiendile parim, siis katkestada ravi, kuni taandub astmeni 0...1	50%
- teine ilmnemine	Lõpetada ravi lõplikult	Ei ole asjakohane

*Vastavalt Kanada Riikliku Vähiinstituudi kliiniliste uuringute grupi (*National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group*, NCIC CTG) üldise toksilisuse kriteeriumidele (1. versioon) või USA Riikliku Vähiinstituudi vähiravi hindamisprogrammi kõrvaltoimete terminoloogia üldistele kriteeriumidele (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) (versioon 4.0). Käe-jala sündroomi ja hüperbilirubineemia kohta 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 neid Capecitabine Sandozega ravida. 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 Capecitabine Sandozega katkestada.

Annuse muutmine toksilisuse ilmnemisel, kui Capecitabine Sandozt kasutatakse 3-nädalase ravitsükli kombinatsioonis teiste ravimitega

Toksilisuse ilmnemisel, kui Capecitabine Sandozt kasutatakse 3-nädalase ravitsükli kombinatsioonis teiste ravimitega, peab Capecitabine Sandoze annust muutma vastavalt ülaltoodud tabelile 3 ja teise ravimipreparaadi (teiste ravimipreparaatide) annust muutma vastava preparaadi ravimi omaduste kokkuvõtte järgi.

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

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

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

See soovitus kehtib kõigi näidustuste ja kõigi patsientide erirühmade kohta.

Annuse muutmine toksilisuse ilmnemisel, kui Capecitabine Sandozt kasutatakse pideva ravina kombinatsioonis teiste ravimitega

Toksilisuse ilmnemisel, kui Capecitabine Sandozt kasutatakse pideva ravina kombinatsioonis teiste ravimitega, peab Capecitabine Sandoze annust muutma vastavalt ülaltoodud tabelile 3 ja teise ravimpreparaadi annust muutma selle ravimi omaduste kokkuvõtte järgi.

Annuste kohandamine patsientide erirühmadel

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta on ohutuse ja efektiivsuse andmed puudulikud ning seetõttu ei ole anda annuste kohandamise soovitusi. Puudub teave tsirroosist või hepatiidist tingitud maksakahjustuse kohta.

Neerukahjustus

Capecitabine Sandoz on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (ravieelselt kreatiiniini kliirens alla 30 ml/min (Cockcroft ja Gault)). Võrreldes üldpopulatsiooniga suureneb 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus mõõduka neerukahjustusega (ravieelselt kreatiiniini kliirens 30...50 ml/min) patsientidel. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovitatav algannust 1250 mg/m² vähendada 75%. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust 1000 mg/m² vähendada. Kerge neerukahjustusega (ravieelselt kreatiiniini kliirens 51...80 ml/min) patsientidel ei soovitata algannust kohandada. Vajalik on hoolikas jälgimine ning kohene ravi katkestamine, kui patsiendil tekivad ravi ajal 2., 3. või 4. astme kõrvaltoimed, ning sellele järgnevalt annuse kohandamine vastavalt ülaltoodud tabelile 3. Kui arvatud kreatiiniini kliirens väheneb ravi ajal väärtuseni alla 30 ml/min, tuleb ravi Capecitabine Sandozega lõpetada. Annuste kohandamise soovitusel neerukahjustuse korral kehtivad nii monoteeraapia kui ka kombineeritud ravi kasutamisel (vt ka lõik "Eakad" allpool).

Eakad

Capecitabine Sandoze monoteeraapia ajal ei ole vaja algannust kohandada. Kuid nooremate patsientidega võrreldes tekkis ≥ 60 -aastastel patsientidel sagedamini raviga seotud 3. või 4. astme kõrvaltoimeid.

Kui Capecitabine Sandozt kasutati kombinatsioonis teiste ravimitega, esines eakatel patsientidel (≥ 65 -aastased) nooremate patsientidega võrreldes rohkem 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid, sh ravi katkestamist vajanud kõrvaltoimeid. Soovitatav on ≥ 60 -aastaseid patsiente hoolikalt jälgida.

- *Kombinatsioonis dotsetakseeliga:* 60-aastastel või vanematel patsientidel täheldati sagedamini raviga seotud 3. või 4. astme kõrvaltoimeid ja raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid (vt lõik 5.1). 60-aastaste ja vanemate patsientide ravimisel on soovitatav vähendada Capecitabine Sandoze annust 75%-ni (950 mg-ni/m² kaks korda ööpäevas). Kui ≥ 60 -aastastel patsientidel ei täheldata vähendatud Capecitabine Sandoze algannuse ja dotsetakseeli kombineeritud manustamisel toksilisust, siis võib Capecitabine Sandoze annust ettevaatlikult suurendada 1250 mg-ni/m² kaks korda ööpäevas.

Lapsed

Puudub kapetsitabiini asjakohase kasutamise kogemus lastel käärsoole-, kolorektaal-, mao- ja rinnanäärmevähi korral.

Manustamisviis

Kapetsitabiini tabletid tuleb neelata alla koos veega 30 minuti jooksul pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Anamneesis rasked ja ootamatud kõrvaltoimed fluoropürimidiinravi ajal.
- Ülitundlikkus kapetsitabiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või fluorouratsiili suhtes.
- Teadaolev dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsuse täielik puudumine (vt lõik 4.4).
- Raseduse ja imetamise ajal.
- Raske leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeeniaga patsiendid.
- Raske maksakahjustusega patsiendid.
- Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) patsiendid.
- Hiljutine või samaaegne ravi brivudiiniga (vt lõigud 4.4 ja 4.5 ravimite koostoimete kohta).
- Kui esineb vastunäidustusi mõne kombinatsioonravis kasutatava ravimi suhtes, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Annust piiravateks toksilisteks reaktsioonideks on kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus, stomatiit ja käe-jala sündroom (käe-jala nahareaktsioon, peopesade-jalataldade erütrodüsesteesia). Enamus kõrvaltoimetest on pöörduvad ja ei nõua lõplikku ravi katkestamist, kuigi annuseid võib olla vaja vähendada või ravi ajutiselt katkestada.

Kõhulahtisus. Raske kõhulahtisusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ning nende dehüdreerumise korral anda neile vedelikke ja asendada elektrolüüte. Kasutada võib standardseid kõhulahtisusevastaseid ravimeid (nt loperamiid). NCIC CTG 2. astme kõhulahtisus on määratletud kui iste sagenemine 4 kuni 6 korrani ööpäevas või öised isted. 3. astme kõhulahtisus on iste sagenemine 7 kuni 9 korrani ööpäevas või roojapidamatus ja malabsorptsioon. 4. astme kõhulahtisus on iste sagenemine ≥ 10 korrani ööpäevas või enamasti verine kõhulahtisus või vajadus parenteraalse asendusravi järele. 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 kui patsientidel esineb varem neerufunktsiooni kahjustus või kui kapetsitabiini manustatakse koos nefrotoksiliste ravimitega. Dehüdratsioonile järgnev äge neerukahjustus võib lõppeda surmaga. Kui tekib 2. (või kõrgema) astme dehüdratsioon, tuleb ravi kapetsitabiiniga kohe katkestada ja dehüdratsiooni ravida. Ravi tohib taasalustada pärast patsiendi rehidreerimist ja mis tahes põhjuste ravimist või kontrolli alla saamist. Vajadusel tuleb teha annuste kohandamised vastavalt põhjuseks oleva kõrvaltoime järgi (vt lõik 4.2).

Käe-jala sündroom (tuntud ka kui käe-jala nahareaktsioon või peopesade-jalataldade erütrodüsesteesia või keemiaravist tingitud perifeersete kehaosade erüteem). 1. astme käe-jala sündroom on määratletud kui käte ja/või jalgade tuimus, düsesteesia/paresteesia, surin, valu turses või erüteem ja/või ebamugavustunne, mis ei sega patsiendi tavalisi tegevusi. 2. astme käe-jala sündroom on käte ja/või jalgade valulik erüteem ja turses ja/või ebamugavustunne, mis segab patsiendi igapäevaseid tegevusi. 3. astme käe-jala sündroom on käte ja/või jalgade märg naha ketendus, haavandid, villid ja tugev valu ja/või tugev ebamugavustunne, mille tõttu patsient ei ole võimeline tegema tööd või igapäevaseid tegevusi. Püsiv või raske (2. ja suurema raskusastme) käe-jala sündroom võib lõpuks viia sõrmejälgede kadumiseni, mis võib mõjutada patsiendi isiku tuvastamist. Kui tekib 2. või 3. astme käe-jala sündroom, siis tuleb kapetsitabiini manustamine kohe katkestada kuni reaktsiooni kadumiseni või taandumiseni 1. astmele. Pärast 3. astme käe-jala sündroomi teket tuleb kapetsitabiini edaspidiseid annuseid vähendada. Kui kapetsitabiini ja tsisplatiini kasutatakse kombinatsioonis, siis ei ole soovitatav kasutada B6-vitamiini (püridoksiin) käe-jala sündroomi sümptomaatiliseks või teiseseks profülaktiliseks raviks, sest avaldatud andmete põhjal võib see vähendada tsisplatiini toimet. On mõningaid tõendeid, et dekspantenool on efektiivne kapetsitabiiniga ravitavatel patsientidel käe-jala sündroomi profülaktikaks.

Kardiotoksilisus. Fluoropürimidiinraviga on seostatud kardiotoksilisust, sh müokardiinfarkti, stenokardiat, rütmihäireid, kardiogeenset šokki, äkksurma ja elektrokardiograafilisi muutusi (sh väga harvadel juhtudel QT-intervalli pikenemist). Need kõrvaltoimed võivad esineda sagedamini pärgarterihaiguse anamneesiga patsientidel. Kapetsitabiini saanud patsientidel on teatatud südame rütmihäiretest (sh vatsakeste virvendus, *torsade de pointes* ja bradükardia), stenokardiast, müokardiinfarktist, südamepuudulikkusest ja kardiomiopaatia. Tõsise südamehaiguse, rütmihäirete ja stenokardia anamneesiga patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Hüpo- või hüperkaltseemia. Ravi ajal kapetsitabiiniga on teatatud hüpo- või hüperkaltseemia tekkest. Eelneva hüpo- või hüperkaltseemiaga patsiente tuleb ravida ettevaatusega (vt lõik 4.8).

Kesk- või perifeerse närvisüsteemi haigus. 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 korral on vajalik ettevaatus, sest need seisundid võivad ravi ajal kapetsitabiiniga ägeneda.

Antikoagulantravi kumariini derivaatidega. Ravimite koostoimete uuringus suurenes varfariini üksikannuste manustamisel S-varfariini keskmine AUC (*area under the curve*, (kontsentratsiooni)köveraalne pindala) märkimisväärselt (+57%). Need tulemused viitavad koostoimele, mis on arvatavasti seletatav tsütokroom P450 2C9 isoensüümide süsteemi pärssimisega kapetsitabiini poolt. Samaaegselt kapetsitabiini ja suukaudseid kumariini derivaate saavatel patsientidel tuleb sageli kontrollida verehüübimissüsteemi (INR (*International Normalised Ratio*, rahvusvaheline normitud suhe) või protrombiini aeg) ja teha vastavaid muutusi antikoaguleeriva ravimi annustes (vt lõik 4.5).

Brivudiin: Brivudiini ei tohi manustada koos kapetsitabiiniga. Selle koostoime tulemusena on kirjeldatud surmaga lõppenud juhtumeid. Brivudiiniga ravi lõpetamise ja kapetsitabiiniga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg. Ravi brivudiiniga võib alustada 24 tundi pärast kapetsitabiini viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Brivudiini juhusliku manustamise korral kapetsitabiiniga ravi saavatele patsientidele tuleb rakendada efektiivseid meetmeid kapetsitabiini toksilisuse vähendamiseks. Soovitav on kohene hospitaliseerimine. Kasutusele tuleb võtta kõik meetmeid süsteemsete infektsioonide ja dehüdratsiooni vältimiseks.

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 bilirubiinisalduse suurenemine $> 3,0$ korda normi ülemisest piirväärtusest või raviga seotud maksa aminotransferaaside (ALAT (alaniini aminotransferaas), ASAT (aspartaadi aminotransferaas)) aktiivsuse suurenemine $> 2,5$ korda normi ülemisest piirväärtusest. Kapetsitabiini monoterapiat võib jätkata, kui bilirubiinisaldus väheneb $\leq 3,0$ korda normi ülemisest piirväärtusest või maksa aminotransferaaside sisaldus väheneb $\leq 2,5$ korda normi ülemisest piirväärtusest.

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

Dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) defitsiit. Harva on 5-FU-ga seotud ootamatut raskekujulist toksilisust (nt stomatiit, kõhulahtisus, neutropeenia ja neurotoksilisus) seostatud DPD defitsiidiga.

Patsientidel, kellel on DPD (fluorouratsiili lagunemises osalev ensüüm) aktiivsus madal või puudub, on fluorouratsiili põhjustatud raskete, eluohtlike või fataalsete kõrvaltoimete risk suurenenud. 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 (määratuna laboratoorsete analüüsidega), on eluohtliku või surmaga lõpeva toksilisuse risk suurim ning selliseid patsiente ei tohi Capecitabine Sandozega ravida (vt lõik 4.3). Täielikult puuduva DPD aktiivsusega patsientidel ei ole ühegi annuse ohutus tõestatud.

On näidatud, et patsientide puhul, kellel on teatud heterosügootsed DPYD geeni variandid (sh DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 variant), suurenes kapetsitabiini kasutamisel toksilisus märgatavalt.

Hüpersügootse DPYD*2A genotüübi sagedus DPYD geenis valge rassi patsientidel on ligikaudu 1%, 1,1% c.2846A>T jaoks, 2,6...6,3% c.1236G>A/HapB3 variantide jaoks ja 0,07...0,1% c.1679T>G jaoks. Nende alleelide genotüüpiseerimine on soovitatav, et määratleda patsiendid, kellel on suurem raske toksilisuse oht. Andmed nende DPYD variantide sageduse kohta teistes populatsioonides kui valge rass, on piiratud. Ei saa välistada, et ka teisi haruldasi variante võib seostada raske toksilisuse suurenenud riskiga.

Osalise DPD defitsiidiga patsiente (näiteks patsiendid, kellel DPYD geenis on heterosügootsed mutatsioonid), kellel ravist Capecitabine Sandozega saadav kasu ületab sellega seotud riske (kaaludes ka alternatiivse fluoropürimidiini mittesisaldava keemiaravi skeemi sobivust), peab ravima äärmiselt ettevaatlikult, patsienti sageli jälgides ning vastavalt toksilisusele annust kohandades. Nende patsientide puhul tuleb tõsise toksilisuse vältimiseks kaaluda algannuse vähendamist. Puuduvad piisavad andmed kindla annuse soovitamiseks spetsiifilise testiga mõõdetud osalise DPD aktiivsusega patsientidele.

On täheldatud, et DPYD*2A, c.1679T>G variandid põhjustavad ensümaatilise aktiivsuse suuremat vähenemist kui teised variandid, millega kaasneb suurem kõrvaltoimete oht. Efektiivsuse vähenemine madalama annuse kasutamisel on praegu teadmata. Seetõttu võib tõsise toksilisuse puudumisel patsienti hoolikalt jälgides annust suurendada.

Nendel patsientidel, kes on eespool nimetatud alleelide suhtes negatiivsed, võivad siiski tekkida rasked kõrvaltoimed.

Tuvastamata DPD defitsiidiga patsientidel, kes saavad ravi kapetsitabiiniga, võivad tekkida eluohtlikud toksilised toimed, mis avalduvad ägeda üleannustamisena (vt lõik 4.9). Kui ilmneb 2...4. raskusastmega äge toksilisus, tuleb ravi kohe katkestada kuni täheldatud toksilisuse taandumiseni. Tuleb kaaluda ravi püsivat lõpetamist, hinnates täheldatud toksiliste toimete algust, kestust ja raskust.

Silma kahjustused. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida silma kahjustuste, näiteks keratiidi ja sarvkesta kahjustuste suhtes, eriti kui patsiendil on anamneesis silma kahjustusi. Silma kahjustuste ravi tuleb alustada kliinilise vajaduse alusel.

Rasked nahareaktsioonid. Kapetsitabiin võib põhjustada raskeid nahareaktsioone, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs. Patsientidel, kellel ravi ajal tekivad rasked nahareaktsioonid, tuleb kapetsitabiini kasutamine jäädavalt lõpetada.

Kuivõrd see ravimpreparaat sisaldab abiaina laktoosmonohüdraati, siis harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasidefitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Koostoimed teiste ravimitega

Brivudiin: Brivudiini ja fluoropürimidiinide (nt kapetsitabiin, 5-fluorouratsiil, tegafuur) kooskasutamisel on kirjeldatud kliiniliselt olulist koostoimet. Brivudiini toimet inhibeeritakse dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD). Selle koostoime tulemusena suureneb fluoropürimidiini toksilisus, mis on potentsiaalselt surmaga lõppev. Seetõttu ei tohi brivudiini manustada samaaegselt koos kapetsitabiiniga (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Brivudiiniga ravi lõpetamise ja kapetsitabiiniga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg. Ravi brivudiiniga võib alustada 24 tundi pärast viimast kapetsitabiini annust.

Tsütokroom P450 2C9 substraadid. Koostoimete uuringud kapetsitabiini ja teiste CYP2C9 substraatide vahel on läbi viidud ainult varfariiniga. Kapetsitabiini manustamisel koos 2C9 substraatidega (nt fenütoiin) tuleb olla ettevaatlik. Vt ka koostoimed kumariini rühma antikoagulantidega allpool ja lõik 4.4.

Antikoagulantravi kumariini derivaatidega. Kapetsitabiini manustamisel patsientidele samaaegselt kumariini derivaatidest antikoagulantidega, nt varfariini ja fenprokumooniga, on teatatud hüübimisnäitajate muutumisest ja/või veritsustest. Need reaktsioonid tekkisid mõne päeva kuni mitme kuu jooksul pärast ravi alustamist kapetsitabiiniga ning mõnel juhul ühe kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kapetsitabiiniga. Kliinilises farmakokineetiliste koostoimete uuringus suurendas ravi kapetsitabiiniga pärast 20 mg varfariini üksikannuse manustamist S-varfariini AUC-d 57% ja INR-i 91%. Et R-varfariini metabolismi ei mõjutatud, viitavad need uuringuandmed sellele, et kapetsitabiin vähendab isoensüüm 2C9 toimet, kuid ei mõjuta isoensüüme 1A2 ja 3A4. Samaaegselt kumariini derivaatidest antikoagulante ja kapetsitabiini võtvaid patsiente tuleb regulaarselt kontrollida nende hüübimisnäitajate (protrombiiniaeg või INR) muutuste suhtes ja vastavalt kohandada antikoagulandi annust.

Fenütoiin. Kapetsitabiini ja fenütoiini samaaegsel kasutamisel on üksikutel juhtudel teatatud fenütoiini plasmakontsentratsiooni suurenemisest ja fenütoiini intoksikatsiooni sümptomite tekkest. Samaaegselt fenütoiini ja kapetsitabiini võtvatel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida ega fenütoiini kontsentratsioon plasmas ole suurenenud.

Foliinhape/foolhape. Kapetsitabiini ja foliinhappe kombinatsiooni uuring näitas, et foliinhape ei omanud olulist toimet kapetsitabiini ja tema metaboliitide farmakokineetikale. Kuid foliinhappel on toime kapetsitabiini farmakodünaamikale ning foliinhape võib ravimi toksilisust suurendada: kapetsitabiini monoterapia maksimaalne talutav annus vahelduva raviskeemi korral on 3000 mg/m² ööpäevas, kuid kombinatsioonis foliinhappega (30 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas) ainult 2000 mg/m² ööpäevas. Suurem toksilisus võib olla oluline, kui ravi 5-FU/LV-ga vahetatakse kapetsitabiini raviskeemi vastu. See võib olla oluline ka foolhappe toidulisandite tarvitamisel folaatide puudulikkuse vältimiseks, sest foliinhape ja foolhape on samalaadsed.

Antatsiidid. Uuriti alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavate antatsiidide toimet kapetsitabiini farmakokineetikale. Kapetsitabiini ja ühe metaboliidi [5'-deoksü-5-fluorotsütidiin, (5'-DFCR)] kontsentratsioon plasmas suurenes vähesel määral; toime kolmele põhimetaboliidile [5'-deoksü-5-fluorouridiin (5'-DFUR); 5-FU ja alfa-fluoro-beeta-alaniin (FBAL)] puudus.

Allopurinool. Koostoimeid allopurinooliga on täheldatud 5-FU-ga, mil 5-FU efektiivsus võis väheneda. Allopurinooli ja kapetsitabiini samaaegset kasutamist tuleb vältida.

Alfainterferoon. Kapetsitabiini maksimaalne talutav annus kombinatsioonis alfa-2a-interferooniga (3 miljonit RÜ/m² ööpäevas) oli 2000 mg/m² ööpäevas võrreldes kapetsitabiini monoterapiaga, kui maksimaalne talutav annus oli 3000 mg/m² ööpäevas.

Kiiritusravi. Kapetsitabiini monoterapia maksimaalselt talutav annus on 3000 mg/m² ööpäevas. Samas kui kombineeritult pärasoolevähi kiiritusraviga, on kapetsitabiini maksimaalselt talutav annus

2000 mg/m² ööpäevas kasutatuna kas pidevalt või manustatuna 6-nädalase kiiritusravi kuuri vältel iga päev esmaspäevast reedeni.

Oksaliplatiin. Kapetsitabiini või selle metaboliitide, vaba plaatina või kogu plaatina ekspositsiooni kliiniliselt olulisi erinevusi ei ilmnenud, kui kapetsitabiini manustati kombinatsioonis oksaliplatiiniga või kombinatsioonis oksaliplatiini ja bevatsizumabiga.

Bevatsizumab. Puudus bevatsizumabi kliiniliselt oluline toime kapetsitabiini või selle metaboliitide farmakokineetilistele näitajatele oksaliplatiini juuresolekul.

Koostoimed toiduga

Kõigis kliinilistes uuringutes juhendati patsiente kapetsitabiini manustama 30 minuti jooksul pärast sööki. Et 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised tuleb nõustada ravi ajal kapetsitabiiniga hoiduma rasestumisest. Kui patsient rasestub ravi ajal kapetsitabiiniga, tuleb talle selgitada võimalikke ohtusid lootele. Ravi ajal tuleb kasutada efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

Kapetsitabiini kasutamist raseduse ajal ei ole uuritud, kuid tuleb eeldada, et kapetsitabiini manustamisel rasedale võib tekkida loote kahjustusi. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes loomadel oli kapetsitabiin embrüoletaalse ja teratogeense toimega. Need leiud on fluoropürimidiini derivaatide puhul oodatud toimeteks. Kapetsitabiin on vastunäidustatud raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas kapetsitabiin eritub inimese rinnapiima. Lakteerivaltel hiirtel leiti piimas arvestatav kogus kapetsitabiini ja selle metaboliite. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada, kui saadakse ravi kapetsitabiiniga.

Fertiilsus

Puuduvad andmed kapetsitabiini toime kohta fertiilsusele. Keskses uuringutes osalesid mehed ja fertiilses eas naised ainult juhul, kui nad nõustusid kasutama heakskiidetud rasestumisvastast meetodit raseduse vältimiseks uuringu kestel ja põhjendatud aja jooksul pärast uuringut. Loomkatsetes täheldati toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Capecitabine Sandoz 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 monoterapiana või kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel. Kapetsitabiini monoterapia ohutusprofiil on võrreldav metastaatilise rinnanäärmevähi, metastaatilise kolorektaalse vähi ja käärsoolevähi adjuvantravi korral. Ülevaadet suurematest uuringutest, sh uuringute ülesehitusest ja tähtsamatest efektiivsuse tulemustest vt lõik 5.1.

Kõige sagedamini teatatud ja/või kliiniliselt olulised raviga seotud kõrvaltoimed olid seedetrakti häired (eriti kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, stomatiit), käe-jala sündroom (peopesade-

jalataldade erütrodüesteesia), väsimus, asteenia, isutus, kardiotoksilisus, eelneva neerufunktsiooni häire süvenemine ja tromboos/emboolia.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Uurija hinnangul võimalikult tõenäoliselt või kaudselt kapetsitabiini manustamisega seotud kõrvaltoimed on loetletud tabelis 4, kui kapetsitabiini anti monoterapiiana, ja tabelis 5, kui kapetsitabiini anti kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel. Alljärgnevaid pealkirju kasutati liigitamiseks kõrvaltoimede esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kapetsitabiini monoterapia

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

Tabel 4 Raviga seotud kõrvaltoimete kokkuvõte kapetsitabiini monoterapiat saanud patsientidel

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Aeg-ajalt <i>Raske ja/või eluohtlik (3...4. raskusaste) või meditsiiniliselt oluline</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	-	Herpesviiruse 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</i>	-	-	lipoom	
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	-	neutropeenia, aneemia	palavikuga neutropeenia, pantsütopeenia, granulotsütopeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, INR-i suurenemine/ protrombiini aja pikenemine	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	-	-	ülitundlikkus	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	isutus	dehüdratsioon, kehakaalu langus	suhkurtõbi, hüpokaleemia, söögiisu häired, alatoitus, hüpertriglytserideemia	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	-	unetus, depressioon	segasusseisund, paanikahoog, depressiivne meeleolu, libiido langus	

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Aeg-ajalt <i>Raske ja/või eluohtlik (3...4. raskusaste) või meditsiiniliselt oluline</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
<i>Närvisüsteemi häired</i>	-	peavalu, letargia, pearinglus, paresteesia, maitsetundlikkuse häire	afaasia, mäluhäired, ataksia, minestus, tasakaaluhäired, tundlikkushäire, perifeerne neuropaatia	toksiline leukoentsefalopaatia (väga harv)
<i>Silma kahjustused</i>	-	suurenenud pisaravool, konjunktiviit, silmaärritus	nägemisteravuse langus, kahelinägemine	pisarajuha stenoos (harv), sarvkesta häired (harv), keratiit (harv), punktkeratiit (harv)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	-	-	vertiigo, kõrvavalu	
<i>Südame häired</i>	-	-	ebastabiilne stenokardia, stenokardia, müokardi isheemia, kodade virvendus, arütmia, tahhükardia, siinustahhükardia, südamepekslemine	ventrikulaarne fibrillatsioon (harv), QT-intervalli pikenemine (harv), <i>torsade de pointes</i> (harv), bradükardia (harv), vasospasm (harv)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	-	tromboflebiit	süvaveenide tromboos, hüpertensioon, täppverealumid, hüpotensioon, kuumahoog, perifeerne külmatunne	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	-	hingeldus, ninaverejooks, köha, rinorröa	kopsuemboolia, pneumotooraks, veriköha, astma, pingutusdüsnoe	
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhulahtisus, oksendamine, 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	kollatõbi	maksapuudulikkus (harv), kolestaatiline hepatiit (harv)
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	peopesade-jalataldade erütrodüsesteesia sündroom**	lööve, alopeetsia, erüteem, nahakuivus, sügelus, naha hüperpigmentatsioon, makulaarne lööve, nahaketendus, dermatiit, pigmentatsiooni häire, küünekahjustus	villid, naha haavandid, lööve, urtikaaria, valgustundlikkuse reaktsioon, peopesa erüteem, näoturse, purpur, eelneva kiiritusravi piirkonnas tekkiv reaktsioon	naha erütematoosluupus (harv), rasked nahareaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs (väga harv) (vt lõik 4.4)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	-	valu jäsemes, seljavalu, liigesevalu	liigeste turse, luuvalu, näovalu, skeetilihaste jäikus, lihasnõrkus	

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Aeg-ajalt <i>Raske ja/või eluohtlik (3...4. raskusaste) või meditsiiniliselt oluline</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	-	-	hüdronefroos, kusepidamatus, hematuria, noktuuria, kreatiniini sisalduse suurenemine veres	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	-	-	vaginaalne verejooks	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	väsimus, asteenia	püreksia, perifeersed tursed, halb enesetunne, rindkerevalu	tursed, külmavärinad, gripitaoline haigus, kangestused, kehatemperatuuri tõus	

** Turuletulekujärgse kogemuse alusel võib püsiv või raske palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom lõpuks viia sõrmejälgede kadumiseni (vt lõik 4.4)

Kapetsitabiin kombinatsioonravis

Tabelis 5 on loetletud kõrvaltoimed, mis on seotud kapetsitabiini kasutamisega kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel ning põhinevad enam kui 3000 patsiendilt saadud ohutusandmetel. Kõrvaltoimed on lisatud sobivasse esinemissageduse rühma (väga sage või sage) vastavalt ükskõik millises suuremas kliinilises uuringus täheldatud suurimale esinemissagedusele ning on lisatud ainult juhul, kui neid täheldati **lisaks** kapetsitabiini monoterapia korral täheldatud kõrvaltoimetele või kui need kuulusid **suurema esinemissagedusega rühma** kui kapetsitabiini monoterapia korral (vt tabel 4). Kapetsitabiini kombinatsioonravis teatatud aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed vastavad kapetsitabiini monoterapia või kombinatsioonravimi monoterapia korral teatatutega (kirjanduses ja/või vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes).

Mõned kõrvaltoimed on sellised, mida täheldatakse sageli kombinatsioonravimi kasutamisel (nt perifeerne sensoorne neuropaatia dotsetakseeli või oksaliplatiiniga, hüpertensioon bevatsizumabiga); samas ei saa välistada nende ägenemist kapetsitabiini ravi toimetel.

Tabel 5 Kokkuvõte kapetsitabiini osana kombinatsioonravist saanud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetest, mida täheldati **lisaks** kapetsitabiini monoterapia korral nähtule või kui need kuulusid **suurema esinemissagedusega rühma** kui kapetsitabiini monoterapia korral

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
<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, ⁺ palavikuga neutropeenia	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	-	ülitundlikkus	
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	söögiisu vähenemine	hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpomagneseemia, hüpokaltseemia, hüperglükeemia	

Organsüsteem	Väga sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Sage <i>Kõik raskusastmed</i>	Harv/väga harv (turuletulekujärgne kogemus)
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	-	unehäired, ärevus	
<i>Närvisüsteemi häired</i>	paresteesia, düsesteesia, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, maitsetundlikkuse häire, 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, kuulmise nõrgenemine	
<i>Südame häired</i>	-	kodade virvendus, südame isheemia/infarkt	
<i>Vaskulaarsed häired</i>	alajäseme turse, hüpertensioon, +emboolia ja tromboos	nahaõhetus, hüpotensioon, hüpertensiivne kriis, kuumahoog, veenipõletik	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	kurguvalu, neelu düsesteesia	luksumine, neelu-kõri valu, häälekähedus	
<i>Seedetrakti häired</i>	kõhukinnisus, seedehäire	seedetrakti ülemise osa verejooks, suuhaavandid, gastriit, kõhupuhitus, gastroösofageaalne reflukshaigus, suuvalu, 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, õine higistamine	
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	lihase-, liigesevalu, valu jäsemetes	lõualuu valu, lihasspasmid, trism, lihasnõrkus	
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	-	hematuuria, proteiinuuria, renaalne kreatiniini kliirensi vähenemine, düsuuria	dehüdratsiooni tagajärjel tekkinud äge neerupuudulikkus (harv)
<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>	-	põrutus	

+ Iga kõrvaltoime korral hõlmas esinemissageduse arvestus kõiki kõrvaltoime raskusastmeid. Kui kõrvaltoime juures on märge "+", arvestati esinemissageduse arvutamisel 3...4. raskusastme kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on lisatud vastavalt suurimale esinemissagedusele, mida täheldati mis tahes suuremas kombinatsiooni uuringus.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Käe-jala sündroom (vt lõik 4.4)

Kui kapetsitabiini manustati annuses 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 1. kuni 14. päeval iga 3 nädala järel, oli erineva raskusega käe-jala sündroomi esinemissagedus 53% kuni 60% kapetsitabiini monoterapia uuringutes kokku (käärsoolevähi adjuvantravi, metastaatilise kolorektaalse vähi ja rinnanäärmevähi ravi uuringud) ja 63% metastaatilise rinnanäärmevähi ravi kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsiooni rühmas. Kui kapetsitabiini manustati annuses 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 1. kuni 14. päeval iga 3 nädala järel, oli erineva raskusega käe-jala sündroomi esinemissagedus 22% kuni 30% kapetsitabiini kombinatsioonravis.

14 kliinilise uuringu vaheanalüüs andmetega enam kui 4700 patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoterapiat või kapetsitabiini kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel (käärsoole-, kolorektaal-, mao- ja rinnanäärmevähk), näitas käe-jala sündroomi (kõik raskusastmed) esinemist 2066-l (43%) patsiendil keskmiselt 239 (95% CI: 201; 288) päeva pärast kapetsitabiinravi alustamist. Kokku kõikides 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 suurenemine (10 aasta kaupa), naissugu ja ravieelselt hea ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*, Idaranniku Onkoloogiaalase Koostöö Rühm) sooritusvõime skoor (0 vs. ≥ 1).

Kõhulahtisus (vt lõik 4.4)

Kapetsitabiin võib põhjustada kõhulahtisust, mida on täheldatud kuni 50%-l patsientidest.

Tulemused 14 kliinilise uuringu vaheanalüüsist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikides uuringutes kokku olid järgmised ühisnäitajad statistiliselt oluliselt seotud kõhulahtisuse suurenenud tekkeriskiga: kapetsitabiini algannuse (grammides) suurendamine, uuringuravi kestuse (nädalates) pikendamine, vanuse suurenemine (10 aasta kaupa) ja naissugu. Järgmised ühisnäitajad olid statistiliselt oluliselt seotud kõhulahtisuse vähenenud tekkeriskiga: 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 monoterapia kasutamisega seostatud järgmisi kõrvaltoimeid esinemissagedusega alla 0,1%. Need põhinevad 949 patsiendi osalusega 7 kliinilisest uuringust (kaks III faasi ja viis II faasi kliinilist uuringut metastaatilise kolorektaalse vähi ja metastaatilise rinnanäärmevähi korral) saadud kliiniliste ohutusandmete koondanalüüsil: kardiomüopaatia, südamepuudulikkus, äkksurm ja ventrikulaarsed ekstrasüstolid.

Entsefalopaatia

Lisaks tabelites 4 ja 5 kirjeldatud ja seitsmest kliinilisest uuringust saadud kliiniliste ohutusandmete ülalkirjeldatud koondanalüüsil põhinevatele kõrvaltoimetele on kapetsitabiini monoterapia kasutamisega seostatud ka entsefalopaatiaid esinemissagedusega alla 0,1%.

Patsientide erirühmad

Eakad (vt lõik 4.2)

Kapetsitabiini monoterapiaga ja kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud ≥ 60 -aastastelt patsientidelt saadud ohutusandmete analüüs näitas raviga seotud 3. ja 4. astme ning raviga seotud tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist võrreldes < 60 -aastaste patsientidega. Samuti katkestas ravi seoses kõrvaltoimete tekkega rohkem kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsiooniga ravitud ≥ 60 -aastastest patsientidest võrreldes < 60 -aastaste patsientidega.

Tulemused 14 kliinilise uuringu vaheanalüüsist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikide uuringute andmete koondamisel seostati statistiliselt oluliselt vanuse suurenemist (10 aasta kaupa) käe-jala sündroomi ja kõhulahtisuse suurenenud tekkeriskiga ning neutropeenia vähenenud tekkeriskiga.

Sugu

Tulemused 14 kliinilise uuringu vaheanalüüsist, mis hõlmas andmeid enam kui 4700-lt kapetsitabiiniga ravitud patsiendilt, näitasid, et kõikide uuringute andmete koondamisel seostati statistiliselt oluliselt naissugu käe-jala sündroomi ja kõhulahtisuse suurenenud tekkeriskiga ning neutropeenia vähenenud tekkeriskiga.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2)

Ravimi ohutust kajastavate kapetsitabiini monoterapia (kolorektaalne vähk) andmete analüüsimisel täheldati ravieelse neerukahjustusega patsientidel raviga seotud 3. ja 4. astme kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemist võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (36%-l neerukahjustuseta, n = 268 vs. 41%-l kerge neerukahjustusega, n = 257 ja 54%-l mõõduka neerukahjustusega patsientidest, n = 59) (vt lõik 5.2). Mõõduka neerukahjustusega patsientidel oli sagedamini vaja annust vähendada (44%) võrreldes neerukahjustuseta või kerge neerukahjustusega patsientidega (vastavalt 33%-l ja 32%-l). 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 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: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, ATC-kood: L01BC06

Kapetsitabiin on mittetsütotoksiline fluoropürimidiinkarbamaat, mis toimib tsütotoksiliste omadustega 5-FU suukaudselt manustatava prekursorina. Kapetsitabiin aktiveeritakse mitmete ensüümide vahendusel (vt lõik 5.2). Lõpliku 5-FU moodustumises osaleb ensüüm tümidiini fosforülaas, mida sisaldavad kasvajakoed ning samuti normaalsed koed, kuigi enamasti vähemal hulgal. Loomse koe transplantaadi mudelid inimese vähirakkudega näitasid kapetsitabiini sünergistlikku toimet kombinatsioonis dotsetakseeliga, mis võib olla seotud tümidiini fosforülaasi üleregulatsiooniga dotsetakseeli poolt.

On tõendeid, et 5-FU metaboliseerub anaboolsel teel blokeerides deoksüüridüülhappe metüülimise tümidiüülhappeks, seega sekkub deoksüribonukleiinhappe (DNA) sünteesi. 5-FU tekkimine põhjustab ka ribonukleiinhappe (RNA) ja valkude sünteesi pärssumist. Et RNA ja DNA on raku jagunemiseks ja kasvamiseks asendamatud, võib 5-FU toimeks olla tümidiinivaeguse tekitamine, mis vallandab tasakaalustamata rakukasvu ja -surma. DNA ja RNA puudumise mõju on nähtavaim kiiremini vohavates rakkudes, mis metaboliseerivad 5-FU kiiremini.

Käärsoole- ja kolorektaalvähk

Kapetsitabiini monoterapia adjuvantravina käärsoolevähi korral

III staadiumi (Dukes' i skaala C) käärsoolevähiga patsientidel läbi viidud mitme keskusega randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist adjuvantravina käärsoolevähiga patsientidel (uuring XACT, M66001). Selles uuringus randomiseeriti ravile kapetsitabiiniga 1987 patsienti (24 nädala jooksul 3-nädalaste tsüklitena 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravivaba periood) või 5-FU ja leukovoriiniga (Mayo kliinilise skeemi järgi: 20 mg/m² leukovoriini intravenoosselt, millele järgnes 5-FU manustamine 425 mg/m² intravenoossete boolustena 1...5. päeval, iga 28 päeva järel 24-nädala jooksul). Kapetsitabiin oli vähemalt ekvivalentne intravenoosse 5-FU ja leukovoriini kombinatsiooniga haigusevaba elulemuse perioodil protokollijärgses populatsioonis (riskisuhe 0,92; 95% CI: 0,80...1,06). Kogu randomiseeritud populatsioonis näitasid kapetsitabiini vs. 5-FU ja leukovoriini kombinatsiooni erinevuse testid haigusevaba ja üldise elulemuse riskisuhet vastavalt 0,88 (95% CI: 0,77...1,01; p = 0,068) ja 0,86 (95% CI: 0,74...1,01; p = 0,060). Keskmine järeljälgimise aeg analüüsi läbiviimise ajal oli 6,9 aastat. Eelplaneeritud mitmemõõtmelises Coxi analüüsis näidati kapetsitabiini paremust võrreldes boolusena manustatud 5-FU ja leukovoriini kombinatsiooniga. Järgnevad mudelisse kaasa arvatud tegurid olid statistilise analüüsi kavas eelnevalt kindlaks määratud: vanus, aeg operatsioonist randomiseerimiseni, sugu, kartsinoembrüonaalse antigeeni sisaldus enne ravi, lümfisõlmed ravieelselt ja riik. Kogu randomiseeritud populatsioonis oli kapetsitabiin parem kui 5-FU ja leukovoriini kombinatsioon nii haigusevaba 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 adjuvantravina käärsoolevähi korral

III staadiumi (Dukes' i skaala C) käärsoolevähiga patsientidel läbi viidud ühe mitmekeskuselise randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga (XELOX) adjuvantravina käärsoolevähiga patsientidel (uuring NO16968). Selles uuringus randomiseeriti 944 patsienti saama 24 nädala jooksul 3 nädalat kestvaid ravitsükleid kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravipaus) ja oksaliplatiini (130 mg/m² 2 tundi kestva veeniinfusioonina iga 3-nädalase tsükli 1. päeval) kombinatsiooniga; 942 patsienti randomiseeriti saama boolusena 5-FU ja leukovoriini. Haigusevaba elulemuse esmase analüüsi põhjal ravikavatsusega (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis oli XELOX oluliselt parem kui 5-FU ja leukovoriini kombinatsioon (riskisuhe 0,80; 95% CI: 0,69; 0,93; p = 0,0045). 3-aasta haigusevaba elulemus oli 71% XELOXi ja 67% 5-FU ja leukovoriini kombinatsiooni korral. Teisese tulemusnäitaja retsidiivivaba elulemuse analüüs toetab neid tulemusi riskisuhetega 0,78 (95% CI: 0,67; 0,92; p = 0,0024) võrreldes XELOXit 5-FU ja leukovoriini kombinatsiooniga. XELOXiga ilmses kalduvus parema üldise elulemuse suunas riskisuhetega 0,87 (95% CI: 0,72; 1,05; p = 0,1486), mis tähendab surma riski 13% vähenemist. 5-aasta haigusevaba elulemus oli 78% XELOXi ja 74% 5-FU ja leukovoriini kombinatsiooni korral. Efektiivsusandmed üldise ja haigusevaba elulemuse kohta on saadud vastavalt keskmise 59-kuulise ja 57-kuulise jälgimisaja jooksul. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise sagedus ITT populatsioonis oli suurem XELOXi kombinatsioonravi rühmas (21%) kui 5-FU ja leukovoriini kombinatsiooni monoterapia rühmas (9%).

Kapetsitabiini monoterapia metastaatilise kolorektaalse vähi korral

Kahe identselt läbi viidud mitme keskusega randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist metastaatilise kolorektaalse vähi ravis esimese rea ravimina (SO14695; SO14796). Nendes uuringutes randomiseeriti ravile kapetsitabiiniga 603 patsienti (3-nädalaste tsüklitena 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravivaba periood). 5-FU ja leukovoriini kombinatsioonile randomiseeriti 604 patsienti (Mayo kliinilise skeemi järgi: 20 mg/m² leukovoriini intravenoosselt, millele järgnes 5-FU manustamine 425 mg/m² intravenoossete boolustena 1...5. päeval, iga 28 päeva järel). Kogu randomiseeritud populatsioonis saavutati üldine objektiivne ravivastus (uurijate hinnangul) 25,7%-l kapetsitabiiniga ravitud ning 16,7%-l Mayo raviskeemi järgi ravitud; p < 0,0002. Üldine progressioonivaba periood kapetsitabiiniga ravitud patsientidel oli 140 päeva ning Mayo raviskeemi

korral 144 päeva. Keskmine elulemus oli kapetsitabiiniga ravitud patsientidel 392 päeva ning Mayo raviskeemi korral 391 päeva. Praegu puuduvad võrdlevad andmed kapetsitabiini monoterapia ja esimese valiku kombineeritud ravi kohta kolorektaalse vähi ravis.

Kombinatsioonravi esimese valiku ravina metastaatilise kolorektaalse vähi korral

Mitme keskusega randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu (NO16966) andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga või kombinatsioonis oksaliplatiini ja bevatsizumabiga esimese valiku ravina metastaatilise kolorektaalse vähi korral. Uuring koosnes kahest osast: esialgne kahe uuringurühmaga osa, kus 634 patsienti randomiseeriti kahte erinevasse ravirühma (sh XELOX või FOLFOX-4) ning sellele järgnev 2 x 2 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 6.

Tabel 6 Raviskeemid uuringus NO16966 (metastaatiline kolorektaalne vähk)

	Ravi	Algannus	Raviskeem
FOLFOX-4 või FOLFOX-4 + bevatsizumab	oksaliplatiin	85 mg/m ² i.v. 2 t	oksaliplatiin 1. päeval iga 2 nädala järel
	leukovoriin	200 mg/m ² i.v. 2 t	leukovoriin 1. ja 2. päeval iga 2 nädala järel
	5-fluorouratsiil	400 mg/m ² i.v. boolussüst, millele järgnes 600 mg/m ² i.v. 22 t	5-fluorouratsiil i.v. boolussüst/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 ² i.v. 2 t	oksaliplatiin 1. päeval iga 3 nädala järel
	kapetsitabiin	1000 mg/m ² 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 XELOXit, iga 3 nädala järel
5-FU: i.v. boolussüst vahetult pärast leukovoriini			

Üldisel võrdlemisel näidati progressioonivaba elulemuse osas sobilikel patsientidel ja ravikavatsusega populatsioonis XELOXi rühmade mittekehvemust võrreldes FOLFOX-4 rühmadega (vt tabel 7). Tulemused näitavad, et üldise elulemuse osas on XELOX samaväärne FOLFOX-4ga (vt tabel 7). XELOXi 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 (riski suhe 1,01; 97,5% CI: 0,84...1,22). Esmase analüüsi ajal oli ITT populatsioonis järelkontroll kestnud keskmiselt 1,5 aastat; tabelisse 7 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 vs. FOLFOX-4 riski suhe 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 7 Uuringu NO16966 mittekehvemuse 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 sündmuse tekkeni (päevad)		Riskisuhe (97,5% CI)
Näitaja: progressioonivaba elulemus			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Näitaja: üldine elulemus			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
TÄIENDAV JÄRELKONTROLLI AASTA			
Populatsioon	Aja mediaan sündmuse tekkeni (päevad)		Riskisuhe (97,5% CI)
Näitaja: progressioonivaba elulemus			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Näitaja: üldine elulemus			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

* EPP = (eligible patient population) sobilike patsientide populatsioon; ** ITT = (intent-to-treat) ravikavatsusega populatsioon

Randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu (CAIRO) andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist algannusega 1000 mg/m² 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaaniga esimese valiku ravina metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidel. 820 patsienti randomiseeriti saama järjestikust ravi (n = 410) või kombinatsioonravi (n = 410). Järjestikune ravi koosnes esimese valiku ravist kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul), teise valiku ravist irinotekaaniga (350 mg/m² 1. päeval) ja kolmanda valiku kombinatsioonravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiiniga (130 mg/m² 1. päeval). Kombinatsioonravi koosnes esimese valiku ravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja irinotekaaniga (250 mg/m² 1. päeval) (XELIRI) kombinatsiooniga ja teise valiku ravist kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul) ja oksaliplatiini (130 mg/m² 1. päeval) kombinatsiooniga. Kõiki ravitsükleid manustati 3-nädalaste intervallidega. Esimese valiku ravis oli keskmine progressioonivaba elulemus ravikavatsusega 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 korral. Kuid seda seostati seedetrakti suurema toksilisuse ja neutropeenia esinemisega esimese valiku ravis XELIRI-ga (vastavalt 26% ja 11% XELIRI-i ning esimese valiku ravi kapetsitabiiniga).

XELIRI-t on võrreldud kolmes randomiseeritud uuringus metastaatilise kolorektaalse vähiga patsiendil 5-FU + irinotekaaniga (FOLFIRI). XELIRI raviskeem hõlmas 1000 mg/m² kapetsitabiini manustamist kolmenädalase ravitsükli jooksul kaks korda ööpäevas 1. kuni 14. päeval kombinatsioonis irinotekaaniga 250 mg/m² esimesel päeval. Suurimas uuringus (BICC-C) randomiseeriti patsiendid saama kas avatud uuringus FOLFIRI-t (n = 144), boolusena 5-FU-d (mFL) (n = 145) või XELIRI-t (n = 141), lisaks randomiseeriti patsiendid topeltpimedas uuringus saama kas tselekoksiibi või platseebot. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli FOLFIRI korral 7,6 kuud, mFL-i korral 5,9 kuud (p = 0,004), võrreldes FOLFIRI-ga) ja XELIRI korral 5,8 kuud (p = 0,015). Üldise elulemuse mediaan oli FOLFIRI korral 23,1 kuud, mFL-i korral 17,6 kuud (p = 0,09) ja XELIRI korral 18,9 kuud (p = 0,27). Võrreldes FOLFIRI-ga tekkis XELIRI-ga ravitud patsientidel liigne gastrointestinaalne toksilisus (kõhulahtisus XELIRI korral 48% ja FOLFIRI korral 14%).

Uuringus EORTC randomiseeriti patsiendid saama avatud uuringus kas FOLFIRI-t (n = 41) või XELIRI-t (n = 44), lisaks randomiseeriti patsiendid topeltpimedas uuringus saama kas tselekoksiibi või platseebot. Progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse mediaanid olid XELIRI korral lühemad võrreldes FOLFIRI-ga (progressioonivaba elulemus 5,9 vs. 9,6 kuud ja üldine elulemus 14,8 vs. 19,9 kuud), lisaks sellele teatati XELIRI raviskeemiga patsientidel liigest kõhulahtisuse esinemisest (XELIRI korral 41% ja FOLFIRI korral 5,1%).

Skofi jt avaldatud uuringus randomiseeriti patsiendid saama kas FOLFIRI-t või XELIRI-t. XELIRI rühmas oli üldine ravivastuse määr 49% ja FOLFIRI rühmas 48% (p = 0,76). Ravi lõpus puudusid tõendid haigusest 37%-l XELIRI rühma patsientidest ja 26%-l FOLFIRI rühma patsientidest (p = 0,56). Toksilisus oli ravimite vahel sarnane, v.a neutropeenia, mida esines sagedamini FOLFIRI-ga ravitavatel patsientidel.

Montagnani jt kasutasid tulemusi eelmisest kolmest uuringust, et sooritada üldine analüüs metastaseerunud kolorektaalse vähi raviks FOLFIRI ja XELIRI raviskeeme võrdlevatele randomiseeritud uuringutele. FOLFIRI-ga seostati olulist progresseerumise riski vähenemist (HR=0,76, 95% CI 0,62...0,95, p < 0,01), see tulemus on osaliselt tingitud kasutatud XELIRI raviskeemi halvast talutavusest.

Andmed randomiseeritud kliinilisest uuringust (Souglakos jt, 2012), mis võrdlesid FOLFIRI + bevatsizumabi XELIRI + bevatsizumabiga, ei näidanud ravide vahel olulisi erinevusi progressioonivabas elulemuses või üldises elulemuses. Patsiendid randomiseeriti saama kas FOLFIRI-t koos bevatsizumabiga (rühm A, n = 167) või XELIRI-t bevatsizumabiga (rühm B, n = 166). Rühmas B kasutati XELIRI raviskeemis kapetsitabiini 1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul ja esimesel päeval irinotekaani 250 mg/m². Vastavalt olid FOLFIRI ja XELIRI progressioonivaba elulemuse mediaanid 10,0 ja 8,9 kuud, p = 0,64, üldine elulemus 25,7 ja 27,5 kuud, p = 0,55 ning ravivastuse määrad 45,5% ja 39,8%, p = 0,32. XELIRI + bevatsizumabi rühmas teatati oluliselt rohkem kõhulahtisusest, febrilsest neutropeeniast ja käe-jala sündroomiga seotud nahareaktsioonidest võrreldes FOLFIRI + bevatsizumabi rühmaga. Samuti esines oluliselt rohkem ravi edasilükkamist, annuse vähendamist ja ravi katkestamisi.

Mitme keskusega randomiseeritud kontrollitud II faasi kliinilise uuringu (AIO KRK 0604) andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist algannusega 800 mg/m² 2 nädala jooksul iga 3 nädala järel kombinatsioonis irinotekaani ja bevatsizumabiga esimese valiku ravina metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidel. 120 patsienti randomiseeriti saama ravi kapetsitabiini ning irinotekaani (XELIRI) ja bevatsizumabi kombinatsiooniga: kapetsitabiin (800 mg/m² kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), irinotekaan (200 mg/m² 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 kapetsitabiini ja oksaliplatiini pluss bevatsizumabi kombinatsiooniga: kapetsitabiin (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas kahe nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus), oksaliplatiin (130 mg/m² 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). Pärast keskmise kestusega 26,2-kuulist uuringupopulatsiooni järeljälgimist oli ravile reageerimine järgmine.

Tabel 8. AIO KRK uuringu peamised efektiivsuse tulemused

	<i>XELOX + bevatsizumab (ITT: N=127)</i>	<i>Modifitseeritud XELIRI+ bevatsizumab (ITT: N=120)</i>	<i>Riskisuhe 95% CI P väärtus</i>
Progressioonivaba elulemus pärast 6 kuud			
<i>ITT</i>	76%	84%	-
<i>95% CI</i>	69...84%	77...90%	
Progressioonivaba elulemuse mediaan			
<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
Üldise elulemuse mediaan			
<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 teise valiku ravina metastaatilise kolorektaalse vähi korral

Mitme keskusega randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu (NO16967) andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis oksaliplatiiniga teise valiku ravina metastaatilise kolorektaalse vähi korral. 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-4ga. XELOX-i ja FOLFOX-4 annustamisskeem (ilma platseebot või bevatsizumabi lisamata) vt tabel 6. XELOX oli mittekehvem FOLFOX-4-st progressioonivaba elulemuse osas protokollijärgses ja ravikavatsusega populatsioonis (vt tabel 9). Tulemused näitavad, et üldise elulemuse osas on XELOX samaväärne FOLFOX-4-ga (vt tabel 9). Esmase analüüsi ajal oli ravikavatsusega populatsioonis järelkontroll kestnud keskmiselt 2,1 aastat; tabelisse 9 on lisatud ka pärast 6 täiendavat järelkontrolli kuud tehtud analüüside andmed.

Tabel 9 Uuringu NO16967 mittekehvemuse analüüsi tähtsamad efektiivsuse tulemused

ESMANE ANALÜÜS			
	XELOX (PPP*: N=251; ITT**: N=313)	FOLFOX-4 (PPP*: N=252; ITT**: N=314)	
Populatsioon	Aja mediaan sündmuse tekkeni (päevad)		Riskisuhe (95% CI)
Näitaja: progressioonivaba elulemus			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Näitaja: üldine elulemus			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
TÄIENDAVID 6 JÄRELKONTROLLI KUUD			
Populatsioon	Aja mediaan sündmuse tekkeni (päevad)		Riskisuhe (95% CI)
Näitaja: progressioonivaba elulemus			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Näitaja: üldine elulemus			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

* PPP = protokollijärgne populatsioon; ** ITT = ravikavatsusega populatsioon

Kaugelearenenud maovähk

Kaugelearenenud maovähiga patsientidel läbi viidud mitme keskusega randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu (ML17032) andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist esimese valiku

ravina kaugelearenenud maovähi korral. Selles uuringus randomiseeriti 160 patsienti saama ravi kapetsitabiini (1000 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 7-päevane ravipaus) ja tsisplatiiniga (80 mg/m² 2 tundi kestva infusioonina iga 3 nädala järel). Kokku 156 patsienti randomiseeriti saama ravi 5-FU (800 mg/m² ööpäevas püsiinfusioonina 1...5. päeval iga 3 nädala järel) ja tsisplatiiniga (80 mg/m² 2 tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel). Kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga oli mittekehvem 5-FU ja tsisplatiini kombinatsioonist progressioonivaba elulemuse osas protokollijärgses analüüsis (riskisuhe 0,81; 95% CI: 0,63...1,04). Keskmise progressioonivaba elulemuse kestus oli 5,6 kuud (kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga) vs. 5,0 kuud (5-FU kombinatsioonis tsisplatiiniga). Elulemuse (üldise elulemuse) kestuse riskisuhe oli sarnane progressioonivaba elulemuse riskisuhtega (riskisuhe 0,85; 95% CI: 0,64...1,13). Elulemuse kestuse mediaan oli 10,5 kuud (kapetsitabiin kombinatsioonis tsisplatiiniga) vs. 9,3 kuud (5-FU kombinatsioonis tsisplatiiniga).

Kaugelearenenud maovähiga patsientidel läbi viidud mitme keskusega randomiseeritud III faasi uuringu (REAL-2) andmed, milles võrreldi kapetsitabiini 5-fluorouratsiiliga ja oksaliplatiini tsisplatiiniga, toetavad kapetsitabiini kasutamist esimese valiku ravimina kaugelearenenud maovähi korral. Selles uuringus randomiseeriti 1002 patsienti 2 x 2 faktoriaalse meetodi abil ühte järgmisest 4 rühmast:

- ECF: epirubitsiin (50 mg/m² boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), tsisplatiin (60 mg/m² kaks tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja 5-FU (200 mg/m² ööpäevas püsiinfusioonina tsentraalse veenitee kaudu);
- ECX: epirubitsiin (50 mg/m² boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), tsisplatiin (60 mg/m² kaks tundi kestva infusioonina 1. päeval iga 3 nädala järel) ja kapetsitabiin (625 mg/m² kaks korda ööpäevas pideva ravina);
- EOF: epirubitsiin (50 mg/m² boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), oksaliplatiin (130 mg/m² kaks tundi kestva infusioonina 1. päeval iga kolme nädala järel) ja 5-FU (200 mg/m² ööpäevas püsiinfusioonina tsentraalse veenitee kaudu);
- EOX: epirubitsiin (50 mg/m² boolusena 1. päeval iga 3 nädala järel), oksaliplatiin (130 mg/m² kaks tundi kestva infusioonina 1. päeval iga kolme nädala järel) ja kapetsitabiin (625 mg/m² kaks korda ööpäevas pideva ravina).

Esmased efektiivsuse analüüsid protokollijärgses populatsioonis näitasid üldise elulemuse osas kapetsitabiini mittekehvemust võrreldes 5-FU sisaldavate raviskeemidega (riskisuhe 0,86; 95% CI: 0,8...0,99) ning oksaliplatiini mittekehvemust võrreldes tsisplatiini sisaldavate raviskeemidega (riskisuhe 0,92; 95% CI: 0,80...1,1). Keskmise üldine elulemus oli kapetsitabiini sisaldavate raviskeemide korral 10,9 kuud ja 5-FU sisaldavate raviskeemide korral 9,6 kuud. Üldine elulemuse mediaan tsisplatiini sisaldavate raviskeemide korral oli 10,0 kuud ja oksaliplatiini sisaldavate raviskeemide korral 10,4 kuud.

Kapetsitabiini on kasutatud ka kombinatsioonis oksaliplatiiniga kaugelearenenud maovähi raviks. Kapetsitabiini monoteeraapia uuringud viitavad, et kapetsitabiin on toimiv kaugelearenenud maovähi ravivahend.

Käärsoole-, kolorektaalvähk ja kaugelearenenud maovähk: vaheanalüüs

Kuue kliinilise uuringu (uuringud SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) vaheanalüüs toetab mono- ja kombinatsioonravis fluorouratsiili asendamist kapetsitabiiniga seedetrakti vähi raviks. Koondanalüüs hõlmab 3097 kapetsitabiini sisaldavate skeemidega ravitud patsienti ja 3074 5-FU sisaldavate skeemidega ravitud patsienti. Keskmise üldine elulemus oli 703 päeva (95% CI: 671; 745) kapetsitabiini sisaldavate skeemidega ravitud patsientidel ja 683 päeva (95% CI: 646; 715) 5-FU sisaldavate skeemidega ravitud patsientidel. Üldise elulemuse riskisuhe oli 0,94 (95% CI: 0,89; 1,00; p = 0,0489), mis näitab, et kapetsitabiini sisaldavad raviskeemid ei ole tõhusamad 5-FU sisaldavatest raviskeemidest.

Rinnanäärmevähk

Kombinatsioonravi kapetsitabiini ja dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise

rinnanäärmevähi korral

Ühe mitme keskusega randomiseeritud kontrollitud III faasi kliinilise uuringu andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist kombinatsioonis dotsetakseeliga lokaalselt levinud või metastaatilise rinnanäärmevähi korral pärast antratsükliini sisaldava tsütotoksilise keemiaravi ebaõnnestumist. Selles uuringus randomiseeriti 255 patsienti ravile kapetsitabiiniga (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala vältel, millele järgnes 1-nädalane ravipaus) ja dotsetakseeliga (75 mg/m² ühetunnise veeniinfusioonina iga 3 nädala järel). 256 patsienti randomiseeriti dotsetakseeli monoravile (100 mg/m² ühetunnise veeniinfusioonina iga 3 nädala järel). Elulemus oli pikem kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsiooni saanud rühmas (p = 0,0126). Keskmine elulemus oli 442 päeva (kapetsitabiin + dotsetakseel) vs. 352 päeva (dotsetakseeli monoravi). Üldine objektiivne ravivastus randomiseeritud populatsioonis oli (uurijate hinnangul) 41,6% (kapetsitabiin + dotsetakseel) vs. 29,7% (dotsetakseeli monoravi); p = 0,0058. Progresseerunud haiguse väljakujunemise aeg oli pikem kapetsitabiini ja dotsetakseeli kombinatsiooni rühmas (p < 0,0001). Keskmine progressioonivaba aeg oli 186 (kapetsitabiin + dotsetakseel) vs. 128 päeva (dotsetakseeli monoravi).

Kapetsitabiini monoterapia pärast ebaõnnestunud ravi taksaaniga, antratsükliini sisaldava keemiaraviga ja neil, kellel antratsükliini ravi ei ole näidustatud

Kahe mitme keskusega II faasi kliinilise uuringu andmed toetavad kapetsitabiini kasutamist monoravina patsientidel pärast taksaane ja antratsükliini sisaldava keemiaraviskeemi ebaõnnestumist või neil, kellele edasine antratsükliini ravi ei ole näidustatud. Nendes uuringutes raviti kapetsitabiiniga kokku 236 patsienti (1250 mg/m² kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul, millele järgnes 1-nädalane ravipaus). Üldine objektiivne ravivastus (uurijate hinnangul) oli 20% (esimeses uuringus) ning 25% (teises uuringus). Progressioonivaba perioodi mediaan oli 93 ja 98 päeva. Elulemuse mediaan oli 384 ja 373 päeva.

Kõik näidustused

14 kliinilise uuringu vaheanalüüs andmetega enam kui 4700 patsiendilt, kes said kapetsitabiini monoterapiat või kapetsitabiini kombinatsioonis erinevate keemiaravi skeemidega mitmesugustel näidustustel (käärsoole-, kolorektaal-, mao- ja rinnanäärmevähk), näitas et kapetsitabiini saanud patsientidel, kellel tekkis käe-jala sündroom, oli pikem üldine elulemus võrreldes patsientidega, kellel ei tekkinud käe-jala sündroomi: keskmine üldine elulemus 1100 päeva (95% CI: 1007; 1200) vs. 691 päeva (95% CI: 638; 754) riskisuhtega 0,61 (95% CI: 0,56; 0,66).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kapetsitabiini farmakokineetikat on uuritud annuste vahemikus 502...3514 mg/m² ööpäevas. Kapetsitabiini, 5'-DFCR-i ja 5'-DFUR-i 1. ja 14. päeval mõõdetud näitajad olid sarnased. 5-FU AUC oli 14. päeval 30...35% suurem. Kapetsitabiini annuse vähendamine langetab 5-FU süsteemset ekspositsiooni rohkem kui proportsionaalse annusega, aktiivse metaboliidi mittelineaarse farmakokineetika tõttu.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub kapetsitabiin kiiresti ja hästi, millele järgneb ulatuslik metaboliitide moodustumine (5'-DFCR ja 5'-DFUR). Ravimi manustamine koos toiduga vähendab kapetsitabiini imendumise kiirust, mille tulemusel muutub vähesel määral 5'-DFURi AUC ja sellest tekkiva metaboliidi 5-FU AUC. Kapetsitabiini manustamisel pärast sööki annuses 1250 mg/m² ööpäevas olid 5'-DFCR-i, 5'-DFUR-i, 5-FU ja FBAL-i maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) 14. päeval vastavalt 4,67; 3,05; 12,1; 0,95 ja 5,46 mikrogrammi/ml. Maksimaalne plasmakontsentratsioon (T_{max}) saavutati vastavalt 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 ja 3,34 tunni möödudes. AUC_{0-∞} 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 karboksüülesteraasi vahendusel 5'-DFCR-iks, mis edasi muudetakse tsütidiini deaminaasi vahendusel (mida leidub peamiselt maksas ja tuumori kudedes) 5'-DFUR-iks, mille edasise katalüüsi algatab tümidiini fosforülaas. Katalüüsi algatamisega seotud ensüüme leidub tuumori kudedes, kuid ka normaalsetes kudedes (kuigi tavaliselt siiski vähemal hulgal). Kapetsitabiini astmeline biotransformatsioon fluorouratsiiliks tekitab toimeaine kuhjumise tuumorirakkudes. Kolorektaalsete tuumorite korral paistab fluorouratsiil tekkivat suures osas paikset tuumori stroomarakkudes. Pärast kapetsitabiini suukaudset manustamist kolorektaalset vähki põdevatele patsientidele oli 5-FU kontsentratsioon kolorektaalses tuumorikoes võrreldes kõrvalasetsevate kudedega 3,2-kordne (vahemikus 0,9...8,0). 5-FU kontsentratsioonide suhe vähikoes ja plasmas oli 21,4 (vahemikus 3,9...59,9; n = 8), kusjuures tervete kudedes ja plasma suhe oli 8,9 (vahemikus 3,0...25,8; n = 8). Tümidiini fosforülaasi aktiivsus oli mõõtmiste andmetel 4 korda suurem primaarse kolorektaalse vähi koes võrreldes kõrvalasetsevate tervete kudedega. Immunohistokeemiliste uuringute andmetel paikneb tümidiini fosforülaas rohkem tuumori stroomarakkudes.

5-FU kataboliseeritakse ensüümi DPD vahendusel edasi palju vähem toksilisemaks dihidro-5-FU-ks. Dihüdropürimidinaas lõhustab pürimidiini ringi ja tekib 5-fluorouredopropioonhape (FUPA). Lõpuks muudab beeta-ureidopropionaas FUPA alfa-fluoro-beeta-alaniiniks (FBAL), mis väljutatakse uriiniga. DPD aktiivsus piirab protsessi kiirust. DPD puudulikkus võib põhjustada kapetsitabiini toksilisuse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Eritumine

Kapetsitabiini, 5'-DFCR-i, 5'-DFUR-i, fluorouratsiili ja FBAL-i eliminatsiooni poolväärtusajad ($t_{1/2}$) 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 on minimaalne (2,6%). Peamiseks uriiniga erituvaks metaboliidiks on FBAL (mis vastab 57%-le manustatud annusest). Ligikaudu 3% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul.

Kombinatsioonravi

I faasi uuringud, milles hinnati kapetsitabiini mõju dotsetakseeli või paklitakseeli farmakokineetikale ja vastupidi, ei näidanud kapetsitabiini toimet dotsetakseeli või paklitakseeli farmakokineetikale (C_{max} ja AUC) ega dotsetakseeli või paklitakseeli toimet 5'-DFUR-i farmakokineetikale.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Patsientide erirühmade farmakokineetika uuring viidi läbi 505-l kolorektaalset vähki põdeval patsiendil pärast ravi kapetsitabiiniga annuses 1250 mg/m² kaks korda ööpäevas. Ei sugu, maksametastaaside olemasolu või puudumine ravi alustamisel, Karnofsky sooritusvõime skoor, üldbilirubiini, albumiini, ASAT-i ega ALAT-i kontsentratsioon seerumis mõjutanud statistiliselt oluliselt 5'-DFUR-i, 5-FU ega FBAL-i farmakokineetikat.

Maksametastaaside tõttu maksakahjustusega patsiendid. Farmakokineetika uuringu järgi vähiga patsientidel, kellel on maksametastaaside tõttu kerge kuni mõõdukas maksakahjustus, võib kapetsitabiini biosaadavus ja fluorouratsiili ekspositsioon suurendada võrreldes maksakahjustuseta patsientidega. Raske maksakahjustusega patsientide kohta farmakokineetika andmed puuduvad.

Neerukahjustusega patsiendid. Farmakokineetika uuring kerge kuni raske neerukahjustusega vähihaigetel ei näidanud kreatiniini kliirensi mõju kapetsitabiini ja 5-FU farmakokineetikale. Leiti, et kreatiniini kliirens mõjutab 5'-DFUR-i ja FBAL-i süsteemset ekspositsiooni: kreatiniini kliirensi vähenemisel 50% võrra suurenes AUC vastavalt 35% ja 114%. Metaboliit FBAL ei oma antiproliferatiivset aktiivsust.

Eakad. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi järgi, mis hõlmas laias vanuse vahemikus (27-...86-aastased) patsiente, kellest 234 (46%) olid \geq 65-aastased, ei mõjuta vanus 5'-DFUR-i ega 5-FU farmakokineetikat. FBAL-i AUC suurenes seoses vanusega (vanuse lisandumisel 20% suurenes FBAL-i AUC 15%). See suurenemine on tõenäoliselt seotud neerufunktsiooni muutumisega.

Etnilised tegurid. Pärast kapetsitabiini suukaudset manustamist 14 päeva jooksul kaks korda ööpäevas 825 mg/m² oli jaapanlastest patsientidel (n = 18) kapetsitabiini C_{max} ligikaudu 36% ja AUC 24% väiksem kui valgenahalistel patsientidel (n = 22). Jaapanlastest patsientidel oli ka FBAL-i C_{max} ligikaudu 25% ja AUC 34% väiksem kui valgenahalistel patsientidel. Nende erinevuste kliiniline olulisus ei ole teada. Ekspositsioonis teistele metaboliitidele (5'-DFCR, 5'-DFUR ja fluorouratsiil) olulisi erinevusi ei ilmnenu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes tekitas igapäevane kapetsitabiini suukaudne manustamine ahvidel ja hiirtel toksilisi toimeid seedetraktile, lümf- ja vereloomesüsteemile. See on tüüpiline fluoropürimidiinidele. Need toksilised toimed olid pöörduvad. Kapetsitabiini toksilisus nahale väljendus degeneratiivsete ja regressiivsete nahamuutustena. Kapetsitabiin ei olnud toksiline maksale ega kesknärvisüsteemile. Kardiovaskulaarset toksilisust (nt PR- või QT-intervalli pikenemine) kirjeldati ahvidel pärast ravimi manustamist intravenoosselt 100 mg/kg, kuid mitte pärast suukaudsete korduvate annuste manustamist 1379 mg/m² ööpäevas.

Kaheaastases kartsinogeensuse uuringus hiirtega ei leitud tõendeid kapetsitabiini kartsinogeensusest.

Standardsetes fertiilsusuuringutes leiti viljakuse kahjustumist kapetsitabiini saanud emastel hiirtel, kuid see mõju pöördus pärast ravimivaba perioodi. Lisaks täheldati 13-nädalases uuringus isastel hiirtel atroofilisi ja degeneratiivseid muutusi reproduktiivorganites, kuid need mõjud pöördusid pärast ravimivaba perioodi (vt lõik 4.6).

Hiirtel teostatud embrüotoksilisuse ja teratogeensuse uuringutes leiti ravimil annusest sõltuvat loote resorptsiooni põhjustavat ja teratogeenset toimet. Ravimi suurte annuste kasutamisel täheldati ahvidel embrüoletaalsust ja aborte, kuid teratogeenset toimet mitte.

Kapetsitabiin ei olnud mutageenne *in vitro* bakterite kultuuril (Amesi test) ega imetaja rakukultuuril (hiina hamstri V79/HPRT geenmutatsiooni test). Siiski, sarnaselt teistele nukleosiidi analoogidele (nt 5-FU) oli kapetsitabiin klastogeneenne inimese lümfotsüütide suhtes *in vitro* ja positiivne trend ilmnis hiire luuüdi mikronukleuste testides *in vivo*.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat,
mikrokristalliline tselluloos,
naatriumkroskarmelloos,
hüpromelloos,
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

hüpromelloos,
talk,
titaandioksiid (E171),
punane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C .

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Capecitabine Sandoz on pakendatud PVC/PVDC – Al blisterpakenditesse või alternatiivselt Al-Al blisterpakenditesse, mis on kartongkarpides, mis sisaldavad 28, 30, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 110, 112, 120 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

150 mg: 814513
500 mg: 814413

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.09.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2019