

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Accord 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Capecitabine Accord 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg kapesitabiinia.

Capecitabine Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Capecitabine Accord 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg vedetöntä laktoosia.

Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg vedetöntä laktoosia.

Capecitabine Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Capecitabine Accord 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaalean persikanvärisiä, pitkänomaisia, kaksoiskuperia, joiden pituus on 11,4 mm ja leveys 5,3 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”150” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai harmaan valkoisia, pitkänomaisia, kaksoiskuperia, joiden pituus on 14,6 mm ja leveys 6,7 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”300” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Capecitabine Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kalvopäällysteiset tabletit ovat persikanvärisiä, pitkänomaisia, kaksoiskuperia, joiden pituus on 15,9 mm ja leveys 8,4 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”500” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Capecitabine Accord on tarkoitettu käytettäväksi

- liitännäishoitona potilaille, joilta on poistettu kirurgisesti luokan III (Dukesin C-luokka) paksusuolisyöpä (ks. kohta 5.1).
- metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (ks. kohta 5.1).
- ensivaiheen yhdistelmähoitona platinajohdannaisen kanssa potilaille, joilla on edennyt mahasyöpä (ks. kohta 5.1).
- yhdistelmähoitona doketakselin (ks. kohta 5.1) kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, kun sytotoksinen solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi. Aikaisempiin hoitoihin on kuuluttava antrasykliini.
- monoterapiana potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, sen jälkeen kun taksaaneja ja antrasykliiniä sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi tai kun jatkohoitoa antrasykliinillä ei voida käyttää.

4.2 Annostus ja antotapa

Valmistetta tulisi käyttää ainoastaan antineoplastisten lääkevalmisteiden käyttöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kaikkia potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin ensimmäisen hoitajakson aikana.

Hoito on keskeytettävä, jos tauti etenee tai jos potilas ei enää siedä hoitoa. Normaalin ja alennetun annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan Capecitabine Accordin aloitusannoksista 1250 mg/m² ja 1000 mg/m² esitetään vastaavasti taulukoissa 1 ja 2.

Annostus

Suosittelava annostus (ks. kohta 5.1)

Monoterapia

Paksusuoli-, kolorektaali- ja rintasyöpä

Monoterapiassa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos paksusuolisyövän liitännäishoidossa, metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa tai paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoidossa on 1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa (aamuin ja illoin, vastaten 2500 mg:n/m² päivittäistä kokonaisannosta) 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko. Liitännäishoidossa luokan III paksusuolisyöpää sairastavilla potilailla hoitosuositus on 6 kuukautta.

Yhdistelmähoito

Paksusuoli-, kolorektaali- ja mahasyöpä

Yhdistelmähoitossa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos on pienennettävä 800–1000 mg:aan/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko. Annosteltaessa lääkettä jatkuvasti annosta alennetaan 625 mg:aan/m² kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Yhdistelmähoitossa irinotekaanin kanssa suositeltu aloitusannos on 800 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko, kun hoitoon on yhdistetty irinotekaaniannos 200 mg/m² päivänä 1. Bevasitumabin sisällyttäminen yhdistelmähoitoon ei vaikuta kapesitabiinin aloitusannokseen. Kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi saada esilääkityksenä riittävä nesteytys sekä antiemeettejä ennen sisplatiinin antoa sisplatiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Oksaliplatiinin valmisteyhteenvedon mukaista esilääkitystä antiemeeteillä suositellaan potilaille, jotka saavat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoitoa.

Luokan III paksusuolisyöpää sairastavien potilaiden liitännäishoidon hoitosuositus on 6 kuukautta.

Rintasyöpä

Yhdistelmähoitona doketakselin kanssa suositeltu kapesitabiinin aloitusannos metastasoituneen rintasyövän hoidossa on 1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen

seuraa 7 päivän tauko, ja doketakselin annos 75 mg/m² yhden tunnin infuusiona laskimoon joka kolmas viikko. Kapesitabiiniin ja doketakselin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi käyttää esilääkityksenä jotakin oraalista kortikosteroidia, kuten deksametasonia, ennen doketakselin antoa. Esilääkityksen annostusohjeet löytyvät doketakselin valmisteyhteenvedosta.

Capecitabine Accordin annoksen laskeminen

Taulukko 1. Normaalin ja alennetun annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiiniin aloitusannoksesta 1250 mg/m²

	Annostaso 1250 mg/m ² (2 kertaa vuorokaudessa)					
	Täysi annos 1250 mg/m ²	Tablettien (150 mg, 300 mg ja/tai 500 mg) lukumäärä kerta-annosta kohti (joka annos annetaan aamuin ja illoin)			Alennettu annos (75 %) 950 mg/m ²	Alennettu annos (50 %) 625 mg/m ²
Kehon pinta-ala (m ²)	Kerta-annos (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27–1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39–1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93–2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07–2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	-	1	5	2150	1450

Taulukko 2. Normaalin ja alennetun annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiiniin aloitusannoksesta 1000 mg/m²

	Annostaso 1000 mg/m ² (2 kertaa vuorokaudessa)					
	Täysi annos 1000 mg/m ²	Tablettien (150 mg, 300 mg ja/tai 500 mg) lukumäärä kerta-annosta kohti (joka annos annetaan aamuin ja illoin)			Alennettu annos (75 %) 750 mg/m ²	Alennettu annos (50 %) 500 mg/m ²
Kehon pinta-ala (m ²)	Kerta-annos (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1150	1	-	2	800	600
1,27–1,38	1300	-	1	2	1000	600
1,39–1,52	1450	1	1	2	1100	750
1,53–1,66	1600	-	2	2	1200	800
1,67–1,78	1750	1	2	2	1300	800
1,79–1,92	1800	-	1	3	1400	900
1,93–2,06	2000	-	-	4	1500	1000
2,07–2,18	2150	1	-	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	-	1	4	1750	1100

Annoksen säätäminen hoidon aikana

Yleistä

Kapesitabiinihoidon aiheuttamaa toksisuutta voidaan hallita oireenmukaisella hoidolla ja/tai lääkkeen annosta säätämällä (hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen). Pienennettyä annostusta ei myöhemmin pidä nostaa. Hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella ilman annoksen alentamista tai

hoidon keskeytystä, jos hoitavan lääkärin mukaan on epätodennäköistä, että toksisuus muuttuu vakavaksi tai henkeä uhkaavaksi. Esimerkkejä tällaisista toksisuuksista ovat hiustenlähtö, poikkeava makuaiisti ja kynsimuutokset. Kapesitabiinia käyttäville potilaille pitää kertoa, että hoito on keskeytettävä välittömästi, jos kohtalaisia tai vakavia toksisuusoireita ilmenee. Toksisuuden takia ottamatta jääneitä kapesitabiiniannoksia ei tule ottaa myöhemmin. Toksisuusoireiden ilmaantuessa annosta suositellaan säädettäväksi seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Capecitabine Accord 150 mg ja 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Taulukko 3. Kapesitabiiniannoksen säätäminen (kolmen viikon jakso tai jatkuva hoito)

Toksisuusasteet*	Annoksen säätäminen hoitojakson aikana	Annoksen säätäminen seuraavaa hoitojaksoa varten/annos (% alkuannoksesta)
• <i>Aste I</i>	Annostaso ylläpidetään	Annostaso ylläpidetään
• <i>Aste II</i>		
- Kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito, kunnes oireet lieviytyvät 0-I-asteisiksi	100 %
- toisen kerran		75 %
- kolmannen kerran		50 %
- neljännen kerran		Lopeta hoito pysyvästi
• <i>Aste III</i>		
- Kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito, kunnes oireet lieviytyvät 0-I-asteisiksi	75 %
- toisen kerran		50 %
- kolmannen kerran		Lopeta hoito pysyvästi
• <i>Aste IV</i>		
- Kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Lopeta hoito pysyvästi <i>tai</i> jos hoitava lääkäri arvioi hoidon jatkamisen potilaan kannalta parhaaksi vaihtoehdoksi, keskeytä hoito, kunnes oireet lieviytyvät 0-I-asteisiksi	50 %
- toisen kerran		Lopeta hoito pysyvästi

Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Taulukko 4. Kapesitabiiniannoksen pienentäminen (kolmen viikon jakso tai jatkuva hoito)

Annostaso 1250 mg/m ² (kahdesti vuorokaudessa)						
	Kokonainen annos	150 mg:n, 300 mg:n ja/tai 500 mg:n tablettien lukumäärä annoskerta kohden (annos annetaan aamuin ja illoin)			Pienennetty annos (75 %)	Pienennetty annos (50 %)
	1250 mg/m ²				950 mg/m ²	625 mg/m ²
Kehon pinta-ala (m ²)	Annos annoskerta kohden (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Annos annoskerta kohden (mg)	Annos annoskerta kohden (mg)

≤ 1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	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	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	-	1	5	2150	1450

* Luokituksena käytettiin ”National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity (versio 1)” -luokitusta (Kanadan kansallisen syöpäinstituutin kliinisen tutkimusryhmän tavallisten haittavaikutusten luokitus) tai ”Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program US National Cancer Institute (versio 4.0)” -luokitusta. Käsi-jalkaoireyhtymä ja hyperbilirubinemia, katso kohta 4.4.

Hematologia

Potilaita, joilla neutrofiilien määrä alkutilanteessa on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttien määrä on $< 100 \times 10^9/l$, ei tule hoitaa kapesitabiinilla. Kapesitabiinihoito on lopetettava, jos hoitajakson aikana otetut ylimääräiset laboratoriotulokset osoittavat neutrofiilimäärän laskevan alle $1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrän laskevan alle $75 \times 10^9/l$.

Annoksen säätäminen, jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia kolmen viikon jaksoissa yhdistelmähoidoissa

Kapesitabiiniannoksen säätäminen, jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia kolmen viikon jaksoissa yhdistelmähoidoissa, tulisi tehdä taulukon 3 mukaisesti ja yhdistelmähoidossa käytetyn lääkevalmisteen annoksen säätäminen kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedojen mukaisesti.

Jos hoitajakson alussa joko kapesitabiiniin tai yhdistelmähoidon toisten lääkevalmisteiden antoa on tarpeen lykätä, kaikkien hoitojen antoa tulee viivästyttää, kunnes edellytykset kaikkien lääkkeiden aloittamiselle uudestaan ovat olemassa.

Jos hoitava lääkäri ei pidä hoitajakson aikana esiintyviä toksisuusoireita kapesitabiiniin liittyvinä, kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa ja toisen lääkevalmisteen annosta säätää kyseisen valmisteen valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Jos muiden lääkevalmisteiden anto on lopetettava pysyvästi, kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa, sitten kun edellytykset kapesitabiiniin uudelleen aloittamiselle ovat olemassa.

Tätä ohjetta noudatetaan kaikissa käyttöaiheissa ja kaikilla erityisryhmillä.

Annoksen säätäminen, jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia jatkuvana hoitona muiden lääkevalmisteiden kanssa

Kapesitabiiniannoksen säätäminen, jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä jatkuvana hoitona muiden lääkevalmisteiden kanssa, tulisi tehdä taulukon 3 mukaisesti ja yhdistelmähoidossa käytettyjen lääkkeiden annosten säätäminen kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedojen mukaisesti.

Annoksen säätäminen erityisryhmiä varten

Maksan vajaatoiminta

Lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta ei ole tarpeeksi tietoa annossuosituksen antamiseksi potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Tietoa ei ole saatavana myöskään sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on maksakirroosista tai hepatiitista johtuva maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kapesitabiinin anto vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta [kreatiniinipuhdistuma lähtötalanteessa alle

30 ml/min (Cockcroft ja Gault)] kärsiville potilaille on vasta-aiheista. Asteiden III ja IV haittavaikutusten ilmaantuvuus on keskimääräistä suurempi keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa 30–50 ml/min) kärsivillä potilailla. Jos potilaalla lähtötilanteessa on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää 1250 mg:n aloitusannosta 75 %:iin. Jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, 1000 mg:n aloitusannoksella annosta ei tarvitse pienentää. Aloitusannoksen pienentämistä ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa 51–80 ml/min). Huolellista seuranta ja hoidon nopeaa lopettamista suositellaan, jos potilaalle tulee jokin asteen II, III tai IV haittatapahtuma joko hoidon aikana tai taulukon 3 mukaisesta annoksen pienentämisestä huolimatta. Capecitabine Accord -hoito on lopetettava, jos hoidon aikana kreatiniinipuhdistuma laskee alle 30 ml/min. Nämä suositukset annoksen säätämisestä munuaisten vajaatoiminnassa pätevät sekä monoterapiassa että yhdistelmähoidossa (ks. myös alla oleva kohta ”Iäkkäät”).

Iäkkäät

Kapesitabiinimonoterapiassa alkuannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Hoitoon liittyviä asteen III tai IV haittavaikutuksia esiintyi kuitenkin useammin iäkkäillä (yli 60-vuotiaat) kuin nuoremmilla potilailla. Käytettäessä kapesitabiinia yhdistelmähoidossa muiden lääkevalmisteiden kanssa, vanhemmat potilaat (yli 65-vuotiaat) kokivat enemmän asteen III tai IV haittavaikutuksia, mukaan lukien hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia, verrattuna nuorempiin potilaisiin. On suositeltavaa, että yli 60-vuotiaita seurataan tarkoin kapesitabiinihoidon aikana.

- *Yhdistelmähoidossa doketaxelin kanssa:* yli 60-vuotiailla potilailla on havaittu lisääntynyt määrä asteen III ja IV hoitoon liittyviä haittavaikutuksia sekä hoitoon liittyviä, vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.1). Yli 60-vuotiailla potilailla suositellaan kapesitabiinin aloitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (950 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa). Jos yli 60-vuotiailla potilailla ei havaita toksisuutta, kun heitä on hoidettu kapesitabiinin ja doketaxelin yhdistelmällä käyttäen kapesitabiinin pienennettyä aloitusannosta, voidaan kapesitabiinin annosta asteittain varovaisesti nostaa 1250 mg:aan/m² kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää kapesitabiinia pediatriisille potilaille paksusuolisyövän, kolorektaalisyövän, mahasyövän ja rintasyövän hoidossa.

Antotapa

Capecitabine Accord -kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina veden kera 30 minuutin kuluessa ruokailun jälkeen.

Capecitabine Accord – kalvopäällysteisiä tabletteja ei saa murskata eikä paloitella.

4.3 Vasta-aiheet

- Potilaat, joille fluoropyrimidiinit ovat aikaisemmin aiheuttaneet vaikeita ja odottamattomia reaktioita.
- Yliherkkyys kapesitabiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai fluorourasiilille.
- Tunnettu täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos (ks. kohta 4.4).
-
- Raskaus ja imetys.
- Vaikea leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).
- Brivudiinin äskettäinen tai samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5 yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa).
- Jos vasta-aiheita yhdistelmähoidon lääkevalmisteelle on olemassa, lääkevalmistetta ei saa käyttää

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annosta rajoittavat toksisuusoireet

Annosta rajoittavia toksisuusoireita ovat ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, stomatiitti sekä käsi-jalkaoireyhtymä (käsien ja jalkojen ihoreaktio, kämmenien ja jalkapohjien erytrodysestesia). Useimmat haittavaikutukset ovat ohimeneviä eivätkä vaadi hoidon lopullista keskeyttämistä. Annosten pienentäminen tai hoidon väliaikainen keskeyttäminen voi kuitenkin olla tarpeen.

Ripuli

Vaikeasta ripulista kärsiviä potilaita pitää seurata tarkoin ja heille on annettava neste- ja elektrolyyttilisää, jos ilmenee kuivumisen merkkejä. Tavanomaista ripulilääkitystä (esim. loperamidi) voidaan käyttää. NCIC:n CTC-luokituksen mukaisessa asteen II ripulissa ulostuskertojen lukumäärä lisääntyy 4–6:lla/vrk tai potilas ulostaa yöllä. Asteen III ripulissa ulostuskertojen lukumäärä kasvaa 7–9:llä/vrk tai potilaalla on pidätyskyvyttömyyttä ja malabsorptiota. Asteen IV ripulissa ulostuskertojen lukumäärä lisääntyy ≥ 10 :llä/vrk tai potilaalla on paha veripulsi tai hän on parenteraalisen tukihoidon tarpeessa. Annosta on pienennettävä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Nestevajaus

Nestevajaus tulisi estää tai korjata heti sen ilmetessä. Anoreksiapotilaat sekä potilaat, jotka kokevat voimattomuutta tai pahoinvointia, oksentavat tai ripuloivat, voivat nopeasti kuivua. Nestevajaus saattaa aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan, etenkin jos potilaan munuaisten toiminta on jo ennestään heikentynyt tai jos kapesitabiinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia. Nestevajauksesta aiheutuva akuutti munuaisten vajaatoiminta saattaa johtaa potilaan kuolemaan. Jos asteen II (tai korkeampiasteista) nestevajaus ilmenee, kapesitabiinihoito tulee keskeyttää heti ja kuivuminen korjata. Hoitoa ei tulisi aloittaa uudelleen, ennen kuin potilaan nestevajaus on korjattu ja kaikki taustalla olevat syyt selvitetty tai ne ovat hallittavissa. Tarvittaessa annosta tulisi säätää taustalla olevan haittatapahtuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Käsi-jalkaoireyhtymä

Käsi-jalkaoireyhtymä eli käsien ja jalkojen ihoreaktio, kämmenien ja jalkapohjien erytrodysestesia tai kemoterapiasta johtuva raajojen distaalinen eryteema.

Asteen I käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsien ja/tai jalkojen puutumisenä, tuntohäiriönä/tuntoharhoina, pistelynä, kivuttomana turvotuksena tai punoituksena ja/tai epämukavuutena, joka ei haittaa potilaan jokapäiväisiä toimintoja.

Asteen II käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsien ja/tai jalkojen ihon kivuliaana punoituksena ja turvotuksena, joka on niin häiritsevää, että se hankaloittaa potilaan suoriutumista jokapäiväisistä toiminnoista.

Asteen III käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsien ja/tai jalkojen ihon vetistävänä hilseilyinä, haavaumina, rakkuloiden puhkeamisena iholla ja vaikeana kipuna, jotka hankaloittavat potilaan elämää, niin ettei hän kykene suoriutumaan jokapäiväisistä toiminnoistaan tai työstään. Pitkään kestävä tai vaikea-asteinen käsi-jalkaoireyhtymä (asteen II tai vaikeampiasteinen) voi lopulta johtaa sormenjalkien häviämiseen, mikä voi haitata potilaan tunnistamista. Jos asteen II tai III käsi-jalkaoireyhtymää ilmenee, on kapesitabiinihoito keskeytettävä, kunnes oireet paranevat tai lievittyvät I-asteisiksi. Asteen III käsi-jalkaoireyhtymän jälkeen tulisi kapesitabiiniannoksia jatkossa alentaa. Käytettäessä kapesitabiinia ja sisplatiinia yhdistelmähoitona, B6-vitamiinin (pyridoksiini) käyttöä ei suositella käsi-jalkaoireyhtymän oireenmukaiseen tai sekundaariseen profylaktiseen hoitoon, koska joidenkin julkaisujen mukaan se saattaa heikentää sisplatiinin tehoa. Siitä on jonkin verran näyttöä, että deksantanoli tehoaa Capecitabine Accord -hoitoa saavilla potilailla käsi-jalkaoireyhtymän estohoitona.

Sydäntoksisuus

Fluoropyrimidiinien käytön yhteydessä on esiintynyt sydäntoksisuusoireita, kuten sydäninfarktia, anginaa, rytmihäiriöitä, kardiogeenista sokkia, äkkikuolemia ja elektrokardiografisia muutoksia (mukaan lukien hyvin harvinaiset QT-ajan pidentymiset). Nämä haittavaikutukset saattavat olla yleisempiä potilailla, joilla ennestään on sepelvaltimotauti. Sydämen rytmihäiriöitä (mukaan lukien kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia ja harvalyöntisyys), angina pectorista, sydäninfarkteja, sydämen vajaatoimintaa ja kardiomyopatiaa on raportoitu kapesitabiinia saaneilla potilailla. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on todettu merkittäviä sydänsairauksia,

rytmihäiriöitä tai angina pectorista (ks. kohta 4.8).

Hypo- tai hyperkalsemia

Hypo- tai hyperkalsemiaa on raportoitu kapesitabiinihoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla ennestään on hypo- tai hyperkalsemia (ks. kohta 4.8).

Keskus- tai ääreishermoston sairaudet

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on jokin keskus- tai ääreishermoston sairaus, esim. aivometastaasi tai neuropatia (ks. kohta 4.8).

Diabetes mellitus tai elektrolyyttitasapainohäiriöt

Potilaita, joilla on diabetes mellitus tai jokin elektrolyyttitasapainohäiriö, on hoidettava varoen, sillä heidän oireensa saattavat pahentua kapesitabiinihoidon aikana.

Antikoagulanttihoito kumariinjohdannaisilla

Interaktiotutkimuksessa, jossa käytettiin varfariinin kerta-annosta, havaittiin S-varfariinin keskimääräisessä AUC-arvossa merkittävä nousu (+ 57 %). Näiden tulosten perusteella interaktio on mahdollinen ja sen syynä on kapesitabiinin aiheuttama sytokromi P450 2C9 -isotsyymisysteemin esto. Potilaiden, jotka saavat yhtä aikaa kapesitabiinia ja oraalista antikoagulanttihoitoa kumariinjohdannaisilla, vastetta antikoagulanttihoidolle (INR tai protrombiiniaika) tulee seurata tiiviisti ja tarvittaessa antikoagulanttiannosta säätää tulosten mukaisesti (ks. kohta 4.5).

Brivudiini

Brivudiinia ei saa antaa samanaikaisesti kapesitabiinin kanssa. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu tämän yhteisvaikutuksen seurauksena. Brivudiinihoidon lopettamisen ja kapesitabiinihoidon aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tunnin kuluttua viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Jos kapesitabiinihoitoa saavalle potilaalle annetaan vahingossa brivudiinia, on ryhdyttävä tehokkaiisiin toimiin kapesitabiinin toksisuuden vähentämiseksi. Potilaan ottamista viipymättä sairaalahoitoon suositellaan. Kaikkiin toimenpiteisiin pitää ryhtyä systeemisten infektioiden ja elimistön kuivumisen estämiseksi.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tietoa lääkkeen käytön turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Siksi potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, on seurattava tarkoin kapesitabiinihoidon aikana riippumatta siitä, onko heillä maksametastaaseja vai ei. Jos bilirubiiniarvot lääkehoidon myötä nousevat yli 3 x ULN:n (ULN = viitealueen yläraja) tai jos maksan aminotransferaasiarvot (ALAT, ASAT) nousevat yli 2,5 x ULN:n, on kapesitabiinihoito heti keskeytettävä. Hoitoa kapesitabiinimonoterapialla voidaan jatkaa, kun bilirubiiniarvot ovat laskeneet $\leq 3,0$ x ULN tai kun maksan aminotransferaasiarvot ovat laskeneet $\leq 2,5$ x ULN.

Munuaisten vajaatoiminta

Asteiden III ja IV haittavaikutusten ilmaantuvuus on keskimääräistä suurempi keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) kärsivillä potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos:

DPD-aktiivisuus on 5-fluorourasiilin hajottavassa aineenvaihdunnassa nopeutta rajoittava vaihe (ks. kohta 5.2). DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on siten suurempi fluoropyrimidiineihin liittyvän toksisuuden riski, mukaan lukien esimerkiksi suutulehdus, ripuli, limakalvotulehdus, neutropenia ja neurotoksisuus.

DPD-puutokseen liittyvää toksisuutta esiintyy yleensä ensimmäisen hoitosyklin aikana tai annoksen lisäämisen jälkeen.

Täydellinen DPD-puutos

Täydellinen DPD-puutos on harvinainen tila (0,01-0,5 % kaukasialaisista). Täydellisestä DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on suuri hengenvaarallisen tai fataalin toksisuuden riski, eikä heitä saa hoitaa Capecitabine Accord -valmisteella (ks. kohta 4.3).

Osittainen DPD-puutos

Osittaisesta DPD-puutoksesta arvioidaan kärsivän 3-9 % kaukasialaispopulaatiosta. Osittaisesta DPD-puutoksesta kärsivillä potilailla on lisääntynyt vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen toksisuuden riski. Tämän toksisuuden rajoittamiseksi on harkittava pienempää aloitusannosta. DPD-puutos tulee katsoa parametriksi, joka on huomioitava yhdessä muiden rutiinitoimenpiteiden kanssa annoksen pienentämisen yhteydessä. Aloitusannoksen pienentäminen voi vaikuttaa hoidon tehoon. Vaikean toksisuuden puuttuessa seuraavia annoksia voidaan suurentaa, mutta tarkasti seuraten.

DPD-puutoksen testaaminen

Fenotyypin ja/tai genotyypin testaamista ennen Capecitabine Accord -hoidon aloittamista suositellaan optimaalisten ennen hoitoa tapahtuvien testaamismenetelmien epävarmuuksista huolimatta. Soveltuvat kliiniset ohjeet on otettava huomioon.

DPD-puutoksen genotyyppinen luonnehdinta

Ennen hoitoa tapahtuvalla DPYD-geenin harvinaisten mutaatioiden testauksella voidaan tunnistaa DPD-puutoksesta kärsivät potilaat.

Neljä DPYD-varianttia c.1905+1G>A [eli DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 voivat aiheuttaa DPD-entsyymiaktiivisuuden täydellisen puuttumisen tai vähenemisen. Myös muihin harvinaisiin variantteihin voi liittyä vaikean tai hengenvaarallisen toksisuuden riskin lisääntyminen.

DPYD-geenilokuksen tiettyjen homotsygoottisten ja heterotsygoottisten yhdistelmämutaatioiden (esim. näiden neljän variantin ja vähintään yhden c.1905+1G>A:n tai c.1679T>G:n alleelin yhdistelmän) tiedetään aiheuttavan täydellistä tai lähes täydellistä DPD-entsyymiaktiivisuuden puutosta.

Potilailla, joilla on tiettyjä heterotsygoottisia DPYD-variantteja (mukaan lukien c.1905+1G>A-, c.1679T>G-, c.2846A>T- ja c.1236G>A/HapB3-variantit), on lisääntynyt vaikean toksisuuden riski, kun heitä hoidetaan fluoropyrimidiineilla.

Heterotsygoottisen c.1905+1G>A-genotyypin esiintymistiheys kaukasialaisten DPYD-geenissä on noin 1 %, c.2846A>T:n 1,1 %, c.1236G>A/HapB3-varianttien 2,6–6,3 % ja c.1679T>G:n 0,07–0,1 %. Tiedot näiden neljän DPYD-variantin esiintymistiheydestä muissa kuin kaukasialaispopulaatioissa ovat rajalliset. Tällä hetkellä näiden neljän DPYD-variantin (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) katsotaan käytännössä puuttuvan afrikkalaista (afrikkalaisamerikkalaista) tai aasialaista alkuperää olevilta populaatioilta.

DPD-puutoksen fenotyyppinen luonnehdinta

DPD-puutoksen fenotyyppiseen luonnehdintaan suositellaan endogeenisen DPD-substraatin urasiilin (U) tason mittaamista verestä ennen hoitoa.

Uraasiilin kohonneeseen pitoisuuteen ennen hoitoa liittyy lisääntynyt toksisuusriski. Täydellistä ja osittaista DPD-puutosta määrittäviin urasiilikynnystasoihin liittyvästä tietystä epävarmuudesta huolimatta veren urasiilitason ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml katsotaan indikoivan DPD-puutosta, johon liittyy lisääntynyt fluoropyrimidiinitoksisuuden riski. Veren urasiilitason ≥ 150 ng/ml katsotaan indikoivan täydellistä DPD-puutosta, johon liittyy hengenvaarallinen tai fataali fluoropyrimidiinitoksisuuden riski.

Silmäkomplikaatiot

Potilaita on seurattava tarkoin silmäkomplikaatioiden, kuten sarveiskalvotulehduksen ja sarveiskalvon häiriöiden, havaitsemiseksi etenkin, jos potilaalla on aiemmin ollut silmänsairauksia. Silmänsairauksien hoito on aloitettava kliinisesti tarkoituksenmukaiseksi katsotulla tavalla.

Vaikea-asteiset ihoreaktiot

Capecitabine Accord voi aiheuttaa vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Capecitabine Accord -valmisteen käyttö on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu Capecitabine Accord -hoidon aikana vaikea-asteinen ihoreaktio.

Apuaineet

Lääke sisältää apuaineena vedetöntä laktoosia, siksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Capecitabine Accord -tabletteja ei saa murskata eikä paloitella. Haittavaikutuksia voi ilmetä, jos potilas tai hoitaja altistuu murskatuille tai paloitetuille tableteille (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutukset muun samanaikaisen lääkityksen kanssa

Brivudiini

Kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta on kuvattu brivudiinin ja fluoropyrimidiinien (esim. kapesitabiini, 5-fluorourasiili, tegafuuri) välillä. Yhteisvaikutus on seurausta brivudiinin dihydropyrimidiinidehydrogenaasia inhiboivasta vaikutuksesta, mikä johtaa fluoropyrimidiinien toksisuuden kasvuun. Tämä yhteisvaikutus voi mahdollisesti olla kuolemaan johtava. Siksi brivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti kapesitabiinin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Brivudiinin annostelun päättymisen ja kapesitabiinin annostelun aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko. Brivudiinihoito voidaan aloittaa 24 tuntia viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

Sytokromi P-450 2C9 -substraatit

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei varfariinia lukuun ottamatta ole tehty kapesitabiinin ja muiden CYP2C9-substraattien välillä. Kapesitabiinin ja 2C9-substraattien (esim. fenytaiinin) yhteiskäytössä on oltava varovainen. Lisätietoja yhteisvaikutuksista kumariiniantikoagulanttien kanssa löytyy jäljempänä ja kohdasta 4.4.

Antikoagulanttihoito kumariinijohdannaisilla

Muutoksia hyytymisparametreissa ja/tai verenvuototaipumuksessa on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet kapesitabiinia ja kumariinijohdannaisista antikoagulanttia (esim. varfariinia tai fenprokumonia) samanaikaisesti. Nämä muutokset ilmaantuivat useiden päivien ja jopa useiden kuukausien kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta, joissakin tapauksissa vasta kuukauden kuluessa kapesitabiinihoidon päättymisestä.

Kliinisessä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa varfariinin 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen kapesitabiinihoito nosti S-varfariinin AUC-arvoa 57 %:lla ja INR-arvoa 91 %:lla. Koska R-varfariinin metabolia ei muuttunut, tulokset osoittavat, että kapesitabiini vaikuttaa isotsyymiin 2C9, mutta ei isotsyymeihin 1A2 ja 3A4. Kapesitabiinia ja kumariinijohdannaisista antikoagulanttia samanaikaisesti käyttävien potilaiden hyytymisparametrejä (PT tai INR) on seurattava säännöllisin väliajoin ja antikoagulanttiannosta tulisi säätää niiden mukaan.

Fenytoiini

Plasman fenytoiinipitoisuuksien nousua on raportoitu, kun kapesitabiinia on käytetty yhtä aikaa fenytoiinin kanssa. Plasman fenytoiinipitoisuuden nousu on yksittäisissä tapauksissa aiheuttanut fenytoiinin myrkytysoireita. Potilaita, jotka käyttävät fenytoiinia ja kapesitabiinia samanaikaisesti, on seurattava säännöllisesti siltä varalta, että plasman fenytoiinipitoisuudet kohoavat.

Foliinihappo/foolihappo

Kapesitabiinin ja foliinihapon yhdistelmä tutkimus antoi viitteitä siitä, ettei foliinihapolla olisi merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokinetiikkaan. Foliinihapolla on kuitenkin merkitystä kapesitabiinin farmakodynamiikalle ja foliinihappo saattaa lisätä sen toksisuutta, sillä kun kapesitabiinia annetaan yksinään, sen korkein siedetty annos (= MTD) jaksoittaista annostusta käytettäessä on 3000 mg/m²/vrk MTD:n ollessa vain 2000 mg/m²/vrk, kun kapesitabiinia käytettiin yhdessä foliinihapon kanssa (30 mg kahdesti päivässä suun kautta). Lisääntynyt toksisuus saattaa olla oleellista siirryttäessä 5-FU/LV-hoidosta kapesitabiinihoitoon. Tämä saattaa olla foliinihapon ja foolihapon samankaltaisuuden vuoksi oleellista myös käytettäessä foolihappolisää folaattipuutukseen.

Antasidit

Alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävän antasidin vaikutusta kapesitabiinin farmakokinetiikkaan on tutkittu. Plasman kapesitabiinin ja yhden sen metaboliitin (5'-DFCR) pitoisuuksien pieni nousu todettiin, mutta kolmeen päämetaboliittiin (5'-DFUR, 5-FU ja FBAL) antasidilla ei ollut vaikutusta.

Allopurinoli

5-FU:lla on havaittu olevan allopurinolin kanssa interaktioita, jotka mahdollisesti voivat heikentää 5-FU:n tehoa. Allopurinolin ja kapesitabiinin samanaikaista käyttöä on siksi vältettävä.

Interferonialfa

Kapesitabiinin MTD oli 2000 mg/m²/vrk, kun sitä käytettiin samanaikaisesti interferonialfa-2a:n (3 milj. IU/m²/vrk) kanssa MTD:n ollessa 3000 mg/m²/vrk, kun kapesitabiinia käytettiin yksinään.

Sädehoito

Korkein siedetty annos käytettäessä pelkkää kapesitabiinia jaksoittaisena hoitona on 3000 mg/m² vuorokaudessa. Kun kapesitabiini yhdistetään sädehoitoon peräsuolisyövässä, kapesitabiinin korkein siedetty annos on 2000 mg/m² vuorokaudessa käytettäessä jatkuvaa annostusta tai annettaessa sitä päivittäin maanantaista perjantaihin kuuden viikon sädehoitokuurin aikana.

Oksaliplatiini

Kliinisesti merkittäviä eroja altistuksessa kapesitabiinille tai sen metaboliiteille, vapaalle platinalle tai platinan kokonaismäärälle ei havaittu annettaessa kapesitabiinia yhdistelmähoitona oksaliplatiinin kanssa tai oksaliplatiinin ja bevasitsumabin kanssa.

Bevasitsumabi

Bevasitsumabilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokineettiin parametreihin annettaessa sitä samanaikaisesti oksaliplatiinin kanssa.

Lääke-ruokainteraktiot

Potilaita kehoitettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa ottamaan kapesitabiini viimeistään 30 minuuttia ruokailun jälkeen. Koska tämänhetkiset tiedot tehosta ja turvallisuudesta perustuvat edellä mainittuun ohjeeseen, on suositeltavaa ottaa kapesitabiini ruokailun yhteydessä. Kapesitabiinin imeytymisnopeus laskee, kun lääke otetaan ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / miesten ja naisten ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämästä raskaaksi tulemista kapesitabiinihoidon aikana. Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi kapesitabiinihoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Luotettavaa ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

Geneettistä toksisuutta koskevien havaintojen perusteella miespotilaiden, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

Raskaus

Kapesitabiinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Kapesitabiinin voidaan kuitenkin olettaa mahdollisesti aiheuttavan haittaa sikiölle raskaudenaikaisessa käytössä.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa eläimillä kapesitabiini aiheutti sikiökuolemia ja epämuodostumia. Löydökset ovat odotettuja fluoropyrimidiini johdannaiselta. Kapesitabiinin käyttö raskauden aikana on kontraindisoitu.

Imetys

Kapesitabiinin erittymisestä rintamaitoon ei ole tietoa. Kapesitabiinin vaikutusta maidontuotantoon tai sen erittymistä rintamaitoon ei ole tutkittu. Imettävien hiirten maidosta on mitattu huomattavia määriä kapesitabiinia ja sen metaboliitteja. Koska mahdollista haittaa imetettävälle vauvalle ei tunneta, imettäminen pitää keskeyttää kapesitabiinihoidon ajaksi ja 2 viikoksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Tietoja kapesitabiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Keskeisiin kapesitabiinitutkimuksiin otettiin hedelmällisessä iässä olevia naisia ja miehiä vain, jos he suostuivat käyttämään jotain luotettavaa ehkäisymenetelmää raskauden ehkäisemiseksi tutkimuksen aikana ja kohtuullisen ajan tutkimuksen päättymisen jälkeen.

Eläintutkimuksissa on havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kapesitabiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kapesitabiini saattaa aiheuttaa huimausta, väsymystä ja pahoinvointia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kapesitabiinin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yli 3000 potilaan aineistoon, jossa kapesitabiinia on annettu joko monoterapiana tai yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useassa eri käyttöaiheessa. Kapesitabiinimonoterapian turvallisuusprofiili on samankaltainen metastasoituneessa rintasyövässä, metastasoituneessa kolorektaalisyövässä ja paksusuolisyövän liitännäishoidossa. Päättökäytösten yksityiskohdat, kuten tutkimusasetelma ja tärkeimmät tulokset tehon osalta, on esitetty kohdassa 5.1.

Yleisimmin raportoidut ja/tai kliinisesti merkittävät hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat ruoansulatuskanavan häiriöt (erityisesti ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, suutulehdus), käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), uupumus, voimattomuus, anoreksia, sydäntoksisuus, tromboosi/embolia ja vaikeutunut munuaisten toimintahäiriö potilailla, joilla entuudestaan on heikentynyt munuaistoiminta.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 5 on lueteltu kapesitabiinimonoterapiaan liittyvät haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden kapesitabiiniin tutkija on arvioinut mahdolliseksi, todennäköiseksi tai epätodennäköiseksi. Vastaavasti taulukossa 6 on lueteltu kapesitabiiniyhdistelmähoidon haittavaikutukset useissa käyttöaiheissa eri kemoterapiahoidoissa. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin

yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kapesitabiinimonoterapia

Taulukossa 5 esitetään kapesitabiinimonoterapiaan liittyneet haittavaikutukset, jotka perustuvat kolmen päätutkimuksen ja yli 1900 potilaan turvallisuustietojen yhdistettyyn analyysiin (tutkimukset M66001, SO14695 ja SO14796). Haittavaikutukset on lisätty vastaavaan yleisyysluokkaan haittavaikutusten kokonaisuusintyvyyden mukaan yhdistetyssä analyysissä.

Taulukko 5. Yhteenveto hoitoon liittyneistä haittavaikutuksista, joita raportoitiin kapesitabiinimonoterapiaa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen Kaikki asteet	Yleinen Kaikki asteet	Melko harvinainen Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3–4) tai lääketieteellisesti merkittävä	Harvinainen / hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Infektiot</i>	–	Herpesvirusinfektio, nasofaryngiitti, alahengitysteiden tulehdus	Sepsis, virtsatieinfektio, selluliitti, tonsilliitti, faryngiitti, suun kandidiaasi, influenssa, gastroenteriitti, sieni-infektio, infektio, hampaan abskessi	
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</i>	–	–	Rasvakasvain	
<i>Veri ja imukudos</i>	–	Neutropenia, anemia	Kuumeinen neutropenia, pansytopenia, granulositytopenia, trombosytopenia, leukopenia, hemolyyttinen anemia, INR-arvon nousu/pidentynyt protrombiiniaika	
<i>Immuunijärjestelmä</i>	–	–	Yliherkkyys	Angioedeema
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Anoreksia	Dehydraatio, painon lasku	Diabetes, hypokalemia, ruokahalun häiriöt, aliravitsemus, hypertriglyseridemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	–	Unettomuus, depressio	Sekavuustila, paniikkikohtaus, mielialan lasku, libidon lasku	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen Kaikki asteet	Yleinen Kaikki asteet	Melko harvinainen Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3–4) tai lääketieteellisesti merkittävä	Harvinainen / hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Hermosto</i>	–	Päänsärky, letargia, huimaus, parestesiat, makuhäiriö	Afasia, muistin huononeminen, ataksia, pyörtyminen, tasapainohäiriö, tuntoaistin häiriö, perifeerinen neuropatia	Toksinen leuko- enkefalopatia (hyvin harvinainen)
<i>Silmät</i>	–	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys, sidekalvotulehdus, silmien ärsytys	Alentunut näöntarkkuus, diplopia	Kyynelkanavan ahtauma (harvinainen), sarveiskalvon häiriöt (harvinainen), sarveiskalvotulehdus (harvinainen), pisteinen sarveiskalvotulehdus (harvinainen)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	–	–	Huimaus, korvasärky	
<i>Sydän</i>	–	–	Epästabiili angina pectoris, angina pectoris, myokardiaalinen iskemia/infarkti, eteisvärinä, rytmihäiriö, takykardia, sinustakykardia, sydämen tykytys	Kammiovärinä (harvinainen), QT-ajan pidentyminen (harvinainen), kääntyvien kärkien takykardia (harvinainen), sydämen harvalyöntisyys (harvinainen), verisuoni-spasmi (harvinainen)
<i>Verisuonisto</i>	–	Tromboflebiitti	Syvä laskimotromboosi, hypertensio, hiussuonipurkauma, hypotensio, kuumottava punoitus, raajojen kylmyys	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	–	Dyspnea, nenäverenvuoto, yskä, rinorea	Keuhkoembolia, ilmarinta, veriyskä, astma, rasisdyspnea	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen Kaikki asteet	Yleinen Kaikki asteet	Melko harvinainen Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3–4) tai lääketieteellisesti merkittävä	Harvinainen / hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, suutulehdus, vatsakipu	Ruoansulatuskanava n verenvuoto, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia ilmavaivat, suun kuivuus	Ohutsuolen tukkeuma, neste kertyminen vatsaonteloon, enteriitti, gastriitti, dysfagia, alavatsakipu, ruokatorvitulehdu s, epämiellyttävä tunne vatsassa, ruokatorven ja mahalaukun refluksitauti, paksusuolitulehdu s, veriuloste	
<i>Maksa ja sappi</i>	–	Hyperbilirubinemia, epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset	Keltaisuus	Maksan toimintahäiriöt (harvinainen), kolestaattinen hepatiitti (harvinainen)
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Kämmenten ja jalkapohjien erythrodysestesia **	Ihottuma, hiustenlähtö, eryteema, ihon kuivuus, kutina, ihon hyperpigmentaatio, makulaarinen ihottuma, ihon hilseily, ihotulehdus, pigmentaatiohäiriö, kynsiin liittyvät oireet	Rakkulointi, ihon haavat, ihottuma, nokkosihottuma, valoherkkyysreaktio, kämmenten eryteema, kasvojen turvotus, purppura, säteilyihottuma	Ihon lupus erythematosus (harvinainen), vaikea-asteiset ihoreaktiot, kuten Stevens- Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen) (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	–	Kipu raajoissa, selkäkipu, nivelsärky	Nivelten turpoaminen, luukipu, kasvokipu, lihasten ja luuston jäykkyys, lihasheikkous	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen Kaikki asteet	Yleinen Kaikki asteet	Melko harvinainen Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3–4) tai lääketieteellisesti merkittävä	Harvinainen / hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	–	–	Hydronefroosi, virtsanpidätyskyvyttömyys, verivirtsaisuus, yöllinen tihentynyt virtsaamistarve, veren kreatiniiniarvon nousu	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	–	–	Emättimen verenvuoto	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus, voimattomuus	Kuume, perifeerinen edeema, huonovointisuus, rintakipu	Edeema, vilunväristykset, influenssan tapainen tauti, jäykkyys, kehon lämpötilan nousu	

** Pitkään kestävä tai vaikea-asteinen kämmenten ja jalkapohjien erythrodysestesia voi valmisteen markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella aiheuttaa lopulta sormenjalkien häviämisen (ks. kohta 4.4)

Kapesitabiiniyhdistelmähoito

Taulukossa 6 esitetään kapesitabiiniyhdistelmähoitoon liittyneet haittavaikutukset eri kemoterapiahoidoissa ja useassa käyttöaiheessa. Ne perustuvat turvallisuustietoihin yli 3000 potilaan aineistosta. Haittavaikutukset on lisätty vastaavaan yleisyysluokkaan (hyvin yleinen ja yleinen) päätöksimuksissa olevan korkeimman esiintyvyyden perusteella. Taulukossa 5 on lueteltu vain ne haittavaikutukset, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu kapesitabiini-monoterapiassa havaittujen haittojen **lisäksi** (ks. taulukko 5) tai joita on esiintynyt **enemmän kuin** kapesitabiini-monoterapiassa (ks. taulukko 5). Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita raportoitiin kapesitabiiniyhdistelmähoidossa toisen lääkkeen kanssa, ovat yhdenmukaisia kapesitabiini-monoterapiassa tai toisen lääkevalmisteen monoterapiassa (kirjallisuudessa ja/tai kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa) raportoitujen haittavaikutusten kanssa.

Osa haittavaikutuksista on toisen yhdistelmähoidossa käytetyn lääkevalmisteen käytön yhteydessä tavallisesti esiintyviä (esimerkiksi perifeerinen sensorinen neuropatia doketaksin tai oksaliplatiinin kanssa, hypertensio bevasitumabin kanssa). Kapesitabiinin myötävaikutusta haittavaikutusten pahenemiseen ei kuitenkaan voida poissulkea.

Taulukko 6. Yhteenvedo haittavaikutuksista, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu kapesitabiini-monoterapiassa havaittujen haittojen **lisäksi** tai joita on esiintynyt **enemmän kuin** kapesitabiini-monoterapiassa

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen Kaikki asteet	Yleinen Kaikki asteet	Harvinainen / hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Infektiot</i>	–	Herpes zoster, virtsatieinfektio, suun	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen Kaikki asteet	Yleinen Kaikki asteet	Harvinainen / hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
		kandidiaasi, ylempien hengitysteiden infektio, riniitti, influenssa, +infektiot, suuherpes	
<i>Veri ja imukudos</i>	+Neutropenia, +leukopenia, +anemia, + neutropeeninen kuume, trombosytopenia	Luuytimen heikentynyt toiminta, +kuumeinen neutropenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>	–	Yliherkkyys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Ruokahalun väheneminen	Hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperglykemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	–	Univaikeudet, ahdistuneisuus	
<i>Hermosto</i>	Parestesiat, tuntohäiriöt, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriö, päänsärky	Neurotoksisuus, vapina, hermosärky, yliherkkyys reaktiot, heikentynyt tunto	
<i>Silmät</i>	Lisääntynyt kyynelnesteen erityys	Näköhäiriöt, kuivasilmäisyys, silmäkipu, näön heikentyminen, näön hämärtyminen	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	–	Tinnitus, kuulon aleneminen	
<i>Sydän</i>	–	Eteisvärinä, sydänlihaksen iskemia/infarkti	
<i>Verisuonisto</i>	Alaraajojen edeema, hypertensio, +embolia ja tromboosi	Punastuminen, hypotensio, hypertensiivinen kriisi, kuumat aallot, laskimotulehdus	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Kurkkukipu, nielun tuntohäiriö	Hikka, nielun ja kurkunpään kipu, dysfonia	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus, dyspepsia	Ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuoto, suun haavaumat, mahakatarri, vatsan distensio, ruokatorven ja mahalaukun refluksitauti, suukipu, nielemishäiriö, peräsuolen verenvuoto, alavatsakipu, suun	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen Kaikki asteet	Yleinen Kaikki asteet	Harvinainen / hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
		tuntohäiriö, suun parestesiat, suun heikentynyt tunto, vatsavaivat	
<i>Maksa ja sappi</i>	–	Maksan toimintahäiriö	
<i>Iho ja ihonalainen kudosis</i>	Hiustenlähtö, kynsiin liittyvät oireet	Liikahikoilu, punoittava ihottuma, nokkosrokko, yöhikoilu	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu, nivelsärky, kipu raajoissa	Leukakipu, lihasspasmi, trismus, lihasheikkous	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	–	Verivirtsaisuus, proteinuria, alentunut munuaisten kreatiniinipuhdistuma, virtsaamiskipu	Nestevajauksesta aiheutuva akuutti munuaisten vajaatoiminta (harvinainen)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Kuume, heikkous, +letargia, alentunut lämmönsietokyky	Limakalvotulehdus, kipu raajoissa, kipu, vilunväristys, rintakipu, influenssan tapainen tauti, +kuume, infuusion antoon liittyvät reaktiot, injektiokohdan reaktiot, infuusiokohdan kipu, injektiokohdan kipu	
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	–	Ruhjevamma	

+ Jokaisen haittavaikutuksen esiintyvyys perustuu kaikkiin asteisiin. Haittavaikutuksien, jotka on merkitty ”+”, esiintyvyys perustuu asteisiin 3–4. Haittavaikutukset on lisätty korkeimman esiintyvyyden perusteella, joka on havaittu yhdistelmähoitojen päätutkimuksissa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Käsi-jalkaoireyhtymä (ks. kohta 4.4):

Kapesitabiinin monoterapiatutkimuksissa (1250 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan joka kolmas viikko) kaikenasteisten käsi-jalkaoireyhtymien esiintyvyys oli 53–60 % (sisältäen paksusuolisyövän liitännäishoitoa, metastasoituneen kolorektaalisyövän ja rintasyövän hoitoa koskevat tutkimukset). Vastaavasti esiintyvyys metastasoituneen rintasyövän hoidossa oli 63 % kapesitabiini/doksetaxelin haarassa. Kapesitabiinin yhdistelmähoitossa (1000 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan joka kolmas viikko) kaikenasteisten käsi-jalkaoireyhtymien esiintyvyys oli 22–30 %.

Meta-analyysi perustuu 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu yli 4700 potilasta joko kapesitabiinin monoterapialla tai kapesitabiinilla yhdistettynä eri kemoterapiahoitoin useassa eri käyttöaiheessa (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövässä). Kaikenasteisia käsi-jalkaoireyhtymiä esiintyi 2066 (43 %) potilaalla 239 päivän (mediaaniaika, 95 %:n luottamusväli 201,

288) kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset seuraavat kovariaatit korreloivat tilastollisesti merkitsevästi lisääntyneeseen käsi-jalkaoireyhtymän esiintymisriskiin: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), pienenevä kumulatiivinen kapesitabiiniannos (0,1 kg*), lisääntynyt suhteellinen annosintensiteetti ensimmäisen 6 viikon aikana, hoitoajan pidentäminen (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäys), naissukupuoli ja hyvä ECOG-suorituskyvyn lähtötaso (0 vs ≥ 1).

Ripuli (ks. kohta 4.4):

Kapesitabiini voi aiheuttaa ripulia. Sitä on havaittu jopa 50 %:lla potilaista.

Meta-analyysin tulokset perustuvat 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu kapesitabiinilla yli 4700 potilasta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset seuraavat kovariaatit olivat tilastollisesti merkitsevästi ripulin esiintymisriskiä lisääviä: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), hoitoajan pidentäminen tutkimuksessa (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäys) ja naissukupuoli. Seuraavat kovariaatit korreloivat tilastollisesti merkitsevästi alenevaan ripulin esiintymisriskiin: suureneva kumulatiivinen kapesitabiiniannos (0,1 kg*) ja lisääntynyt suhteellinen annosintensiteetti ensimmäisen 6 viikon aikana.

Sydäntoksisuus (ks. kohta 4.4):

Taulukoissa 4 ja 5 kuvattujen haittavaikutusten lisäksi myös seuraavat haittavaikutukset (esiintyvyys on alle 0,1 %) on liitetty kapesitabiinimonoterapiaan: kardiomyopatia, sydämen vajaatoiminta, äkkikuolema ja kammioolisäilyöntisyys. Tiedot perustuvat yhdistettyyn analyysiin seitsemän kliinisen tutkimuksen turvallisuustiedoista, joissa on ollut mukana 949 potilaan tiedot (2 faasi III:n ja 5 faasi II:n kliinistä tutkimusta metastasoituneessa kolorektaalisyövässä ja metastasoituneessa rintasyövässä).

Enkefalopatia:

Perustuen yllämainittuun yhdistettyyn analyysiin 7 kliinisen tutkimuksen turvallisuustiedoista enkefalopatia on liitetty kapesitabiinin monoterapiaan taulukoissa 4 ja 5 kuvattujen haittavaikutuksien lisäksi. Sen esiintyvyys on alle 0,1 %.

Murskatuille tai paloitelluille kapesitabiinitableteille altistuminen:

Murskatuille tai paloitelluille kapesitabiinitableteille altistumisen jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia: silmä-ärsytys, silmien turpoaminen, ihottuma, päänsärky, poikkeava tuntoaistimus, ripuli, pahoinvointi, mahan ärsytys ja oksentelu.

Erityisryhmät

Iäkkäät (ks kohta 4.2):

Kapesitabiinimonoterapian ja kapesitabiini/doksetakseli-yhdistelmähoidon turvallisuustietojen analyysi osoitti, että hoitoon liittyviä asteiden 3 ja 4 sekä vakavia haittavaikutuksia esiintyi yli 60-vuotiailla enemmän kuin alle 60-vuotiailla. Kapesitabiini/doksetakseli-yhdistelmähoidossa yli 60-vuotiaat keskeyttivät hoitonsa alkuvaiheessa haittavaikutusten vuoksi useammin kuin alle 60-vuotiaat.

Meta-analyysin tulokset perustuvat 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu kapesitabiinilla yli 4700 potilasta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset kohonnut ikä (10 vuoden lisäys) nosti tilastollisesti merkitsevästi käsi-jalkaoireyhtymän ja ripulin esiintymisriskiä ja alensi neutropenian esiintymisriskiä.

Sukupuoli

Meta-analyysin tulokset perustuvat 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu kapesitabiinilla yli 4700 potilasta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset naissukupuoli nosti tilastollisesti merkitsevästi käsi-jalkaoireyhtymän ja ripulin esiintymisriskiä ja alensi neutropenian esiintymisriskiä.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2):

Kun analysoitiin kapesitabiinimonoterapian turvallisuutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötalanteessa munuaisten vajaatoimintaa, havaittiin hoitoon liittyneiden asteiden III ja IV haittavaikutusten ilmaantuvuuden olleen suurempi näillä potilailla verrattuna potilaisiin, joilla

munuaisten vajaatoimintaa ei ollut. Ilmaantuvuus oli 36 % niiden potilaiden ryhmässä, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, n = 268; 41 % potilasryhmässä, joilla oli lievä vajaatoiminta, n = 257, ja 54 % potilasryhmässä, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, n = 59 (ks. kohta 5.2). Annoksen pienentämiseen oli useammin tarvetta potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (44 %) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (33 %) tai joilla oli lievä vajaatoiminta (32 %). Hoidon keskeyttäminen alkuvaiheessa oli myös yleisempää keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (21 % kahden ensimmäisen hoitajakson aikana) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (5 %) tai joilla oli lievä vajaatoiminta (8 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutin yliannostuksen ilmenemismuodot ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, limakalvotulehdus, ruoansulatuskanavan ärsytys ja verenvuoto sekä luuytimen heikentynyt toiminta. Yliannostuksen lääkehoitoon kuuluvat tavanomaiset terapeuttiset ja elintoimintoja tukevat hoidot, joiden tavoitteena on kliinisten oireiden korjaaminen sekä niistä aiheutuvien mahdollisten komplikaatioiden ennaltaehkäisy.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, antimetaboliitit, pyridimiinianalogit, ATC-koodi: L01BC06.

Kapesitabiini on ei-sytotoksinen fluoropyrimidiinikarbamaatti, joka suun kautta annettuna toimii sytotoksisen metaboliittinsa, 5-fluorourasiilin (5-FU), esiasteena. Kapesitabiini aktivoituu usean eri entsyymattisen vaiheen kautta (ks. kohta 5.2). Aktivaatioketjun viimeiseen, 5-FU:ta synnyttävään vaiheeseen osallistuvaa entsyymiä, tymidiinifosforylaasia (ThyPase), on tuumorikudoksessa, mutta myös normaaleissa kudoksissa, joskin pienempiä määriä. Ihmisen syöpää kuvaavissa malleissa, joissa käytetään toisista lajeista peräisin olevia kudossiirteitä, kapesitabiinilla osoitautui olevan synergistinen vaikutus yhdessä doketakselin kanssa. Tämän syynä voi olla doketakselin aiheuttama tymidiinifosforylaasin lisääntyminen.

5-FU:n on osoitettu estävän deoksiuridyylihapon metyloitumista tymidyylihapoksi rakennusaineenvaihdunnassa ja siten häiritsevän deoksiribonukleiinihapon (DNA) synteesiä. 5-FU johtaa myös RNA:n ja proteiinisynteesin estoon solussa. Koska DNA ja RNA ovat välttämättömiä solunjakautumiselle ja -kasvulle, voisi 5-FU:n vaikutustapa olla tymidiinivajeen kautta aiheutuva solun tasapainoton kasvu ja solukuolema. DNA- ja RNA-puutosten vaikutukset näkyvät selvimmin vilkkaasti kasvavissa soluissa, jotka metaboloivat 5-FU:ta nopeammin.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä

Kapesitabiinimonoterapia liitännäishoitona paksusuolisyövässä

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä liitännäishoitona paksusuolisyöpäpotilailla, joilla on asteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (XACT-tutkimus, M66001). Tässä tutkimuksessa 1987 potilasta satunnaistettiin saamaan joko kapesitabiinihoitoa (1250 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi yhden viikon tauko; kolmen viikon hoitajaksoja jatkettiin 24 viikon ajan) tai 5-FU:ta ja leukovoriinia (Mayo-hoito: 20 mg/m² leukovoriinia i.v., jota seurasi

425 mg/m² 5-FU:ta i.v.-boluksena päivinä 1–5 joka 28. päivä 24 viikon ajan). Kapesitabiini oli vähintään yhtä tehokas kuin i.v.-hoitona annettu 5-FU/LV tautivapaan elinajan suhteen protokollan mukaisella potilasjoukolla (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,80–1,06). Kun koko satunnaistettu potilasjoukko huomioitiin, tilastollinen testi osoitti seuraavia tautivapaan elinajan ja kokonaiselinajan riskisuhdetta (kapesitabiini vs. 5-FU/LV): 0,88 (95 %:n luottamusväli 0,77–1,01; p = 0,068) ja 0,86 (95 %:n luottamusväli 0,74–1,01; p = 0,060). Tilastollisessa analyysissä seuranta-ajan mediaani oli 6,9 vuotta. Etukäteen suunnitellussa Coxin monimuuttuja-analyysissä kapesitabiini oli tehokkaampi kuin 5-FU/LV boluksena. Seuraavat tekijät määriteltiin etukäteen mukaanottokriteereiksi tilastollisen analyysimallin suunnitelmassa: ikä, aika leikkauksesta satunnaistamiseen, sukupuoli, CEA:n lähtötaso, imusolmukkeiden lähtötaso ja maa. Koko satunnaistetussa potilasjoukossa kapesitabiini oli tehokkaampi 5-FU/LV-annosteluun verrattuna tautivapaassa elinajassa (riskisuhde 0,849; 95 %:n luottamusväli 0,739–0,976; p = 0,0212) kuten myös kokonaiselinajassa (riskisuhde 0,828; 95 %:n luottamusväli 0,705–0,971; p = 0,0203).

Kapesitabiiniyhdistelmähoito liitännäishoitona paksusuolisyövässä

Yhden satunnaistetun, kontrolloidun, faasi III monikeskustutkimuksen tulokset tukevat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin (XELOX) yhdistelmän käyttöä liitännäishoitona paksusuolisyöpöpotilailla, joilla on asteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (tutkimus NO16968). Tässä tutkimuksessa 944 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinia (1000 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi yhden viikon tauko; kolmen viikon hoitajaksoja jatkettiin 24 viikon ajan) yhdistettynä oksaliplatiiniin (130 mg/m² laskimonsisäisenä 2 tunnin infuusiona 3 viikon hoitajakson 1. päivänä). 942 potilasta satunnaistettiin saamaan boluksena 5-FU:ta ja leukovoriinia. DFS:n ensisijaisessa analyysissä ITT-populaatiossa XELOX osoittautui merkitsevästi paremmaksi kuin 5-FU/LV (HR = 0,80, 95 % CI = [0,69; 0,93]; p = 0,0045). Kolmen vuoden DFS oli XELOX-haarassa 71 % ja 5-FU/LV-haarassa 67 %. Toissijaisen päätetapahtuman RFS:n analyysi tukee näitä tuloksia, kun verrattiin XELOX-haaraa 5-FU/LV-haaraan (HR = 0,78; 95 % CI = [0,67; 0,92]; p = 0,0024). XELOX-hoidolla saatiin viitteitä paremmasta kokonaiselinajasta (HR = 0,87; 95 % CI = [0,72; 1,05]; p = 0,1486), mikä tarkoittaa 13 %:n pienenemistä kuoleman riskissä. 5 vuoden elossaolo-osuus oli XELOX-haarassa 78 % ja 5-FU/LV-haarassa 74 %. Tehoa kuvaavat tulokset perustuvat mediaaniseuranta-aikoihin, jotka olivat kokonaiselinajalle 59 kk ja DFS:lle 57 kk. Haittatapahtumiin liittyvät hoidon keskeytykset olivat ITT-populaatiossa yleisempiä XELOX-yhdistelmähoitohaarassa (21 %) kuin 5-FU/LV-monoterapiahaarassa (9 %).

Kapesitabiinimonoterapia metastaattisessa kolorektaalisyövässä

Kahdesta identtisestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistetut, verokkiryhmää käyttäen tehdyt monikeskustutkimukset SO14695, SO14796) saadut tulokset tukevat kapesitabiinin käyttöä metastaattisen kolorektaalisyövän ensivaiheen hoitona. Näissä tutkimuksissa 603 potilasta satunnaistettiin kapesitabiinihoidolle (kolmen viikon jaksoina, 1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) ja 604 potilasta 5-FU:n ja leukovoriinin yhdistelmähoitolle (Mayo-hoito: leukovoriinia laskimoon 20 mg/m², jonka jälkeen 425 mg/m² 5-FU-bolus laskimoon päivästä 1 päivään 5. Hoito annettiin 28 päivän välein.). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 25,7 % (kapesitabiini) ja 16,7 % (Mayo-hoito); p < 0,0002. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 140 päivää (kapesitabiini) ja 144 päivää (Mayo-hoito). Eloönjäämisajan mediaani oli 392 päivää (kapesitabiini) ja 391 päivää (Mayo-hoito). Tällä hetkellä ei ole saatavilla tuloksia tutkimuksista, joissa kapesitabiinimonoterapiaa kolorektaalisyövässä olisi verrattu ensivaiheen yhdistelmähoitoihin.

Ensilinjan yhdistelmähoito metastaattisessa kolorektaalisyövässä

Tulokset kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verokkiryhmiä käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä ensilinjan hoitona yhdessä oksaliplatiinin tai oksaliplatiinin ja bevasitsumabin kanssa metastaattisessa kolorektaalisyövässä (NO16966-tutkimus). Tutkimus muodostui kahdesta vaiheesta: ensimmäisessä vaiheessa 634 potilasta satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään (XELOX tai FOLFOX-4) ja toisessa vaiheessa käytettiin 2x2-faktorimallia, jossa 1401 potilasta satunnaistettiin neljään eri hoitoryhmään: XELOX + plasebo, FOLFOX-4 + plasebo, XELOX + bevasitsumabi ja FOLFOX-4 + bevasitsumabi. Katso hoito-ohjelmat taulukosta 7.

Taulukko7. Hoitokaaviot tutkimuksessa NO16966 (metastaattinen kolorektaalisyöpä)

	Hoito	Aloitusannos	Annostuskaavio
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1, 2 viikon välein Leukovoriini päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein 5-fluorourasiili boluksena/infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein
	Leukovoriini	200 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	
	5-fluorourasiili	400 mg/m ² boluksena laskimoon, jonka jälkeen 600 mg/m ² 22 tunnin infuusiona laskimoon	
	Plasebo tai bevasitsumabi	5 mg/kg 30– 90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1 ennen FOLFOX-4-hoitoa, 2 viikon välein
XELOX tai XELOX+ bevasitsumabi	Oksaliplatiini	130 mg/m ² 2 tunnin i.v.-infuusiona	Oksaliplatiini päivänä 1, 3 viikon välein Kapesitabiini suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Kapesitabiini	1000 mg/m ² suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa	
	Plasebo tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg 30– 90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1 ennen XELOX-hoitoa, 3 viikon välein
5-fluorourasiili: bolusinjektio laskimoon heti leukovoriinin jälkeen			

Kun XELOX-hoitoa saaneita tutkimusryhmiä verrattiin yleisesti FOLFOX-4-hoitoa saaneisiin tutkimusryhmiin, XELOX-hoidon havaittiin olleen taudista vapaalla eloonjäämisellä osoitettuna vähintään yhtä tehokas (non-inferior) sekä hoitoa saamaan soveltuvilla potilailla että intention-to-treat-potilasryhmässä (ks. taulukko 8). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 8). XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmän ja FOLFOX-4-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmän vertailu toteutettiin ennalta määritellyn eksploratiivisen analyysin avulla. XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä oli tässä alaryhmien vertailussa taudista vapaan eloonjäämisen suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä (riskisuhde 1,01; 97,5 %:n luottamusväli 0,84–1,22). Intent-to-treat-ryhmän seuranta-ajan mediaani oli ensisijaisten analyysien ajankohtana 1,5 vuotta. Myös tiedot analyyseista vuoden jatko-seuranta-ajan jälkeen on esitetty taulukossa 8. Kuitenkaan hoidon aikainen taudista vapaa eloonjäämisanalyysi (PFS) ei vahvistanut yleisen PFS- ja kokonaiselinaika (OS) -analyysien tuloksia: XELOX- ja FOLFOX-4-hoitojen riskisuhde oli 1,24 ja 97,5 %:n luottamusväli 1,07–1,44. Vaikka herkkyysoanalyysit osoittavat hoito-ohjelmien erojen sekä kasvaimen arvioinnin ajoituksen vaikuttavan hoidon aikaiseen PFS-analyysiin, täydellistä selitystä tälle tulokselle ei ole.

Taulukko 8. Tutkimuksessa NO16966 hoidon vähintään samanlaisen tehon (non-inferiority) osoittaneiden analyysien keskeiset tehon tulokset

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
	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)	
Tutkimusryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
VUODEN JATKOSEURANTA			
	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)
Tutkimusryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

*EPP=hoitoon soveltuvat potilaat, **ITT=intent-to-treat-ryhmä

Satunnaistetussa, kontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (CAIRO) tutkittiin kapesitabiinin (aloitusannos 1000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaanin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona. 820 potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksoittaista hoitoa (n = 410) tai yhdistelmähoitoa (n = 410). Potilaat saivat jaksoittaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaaia (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmää. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaanin (250 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona annetusta kapesitabiinin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä. Kaikkia hoitosyklejä annettiin kolmen viikon välein. Intent-to-treat-ryhmän ensilinjan hoidossa taudista vapaan eloonjäämisen mediaani oli kapesitabiinimonoterapian yhteydessä 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1–6,2 kuukautta) ja XELIRI-hoidon yhteydessä 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli, 7,0–8,3 kuukautta, p = 0,0002). Ensilinjan XELIRI-hoitoon liittyi kuitenkin suurentunut maha-suolikanavan toksisuuden ja neutropenian esiintyvyys (XELIRI-hoidossa 26 % ja ensilinjan kapesitabiinihoidossa 11 %).

XELIRI-hoitoa on verrattu kolmessa satunnaistetussa tutkimuksessa 5-FU + irinotekaani - yhdistelmään (FOLFIRI) metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. XELIRI-hoito koostui kapesitabiinista 1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen viikon hoitosyklin päivinä 1–14 yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m² päivänä 1. Potilaat

satunnaistettiin suurimmassa tutkimuksessa (BICC-C-tutkimus) joko avoimeen FOLFIRI-hoitoon (n = 144), 5-FU-hoitoon boluksena (mIFL) (n = 145) tai XELIRI-hoitoon (n = 141) ja heidät satunnaistettiin lisäksi kaksoissokkoutettuun hoitoon selekoksibilla tai lumelääkkeellä. Tautivapaan elinajan (PFS) mediaani oli FOLFIRI-ryhmässä 7,6 kuukautta, mIFL-ryhmässä 5,9 kuukautta (p=0,004 FOLFIRI-ryhmään verrattuna) ja XELIRI-ryhmässä 5,8 kuukautta (p=0,015).

Kokonaiselinajan mediaani oli FOLFIRI-ryhmässä 23,1 kuukautta, mIFL-ryhmässä 17,6 kuukautta (p=0,09) ja XELIRI-ryhmässä 18,9 kuukautta (p=0,27). XELIRI-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi huomattavasti enemmän maha-suolikanavan toksisuutta FOLFIRI-hoitoon verrattuna (ripulia esiintyi XELIRI-hoidossa 48 %:lla ja FOLFIRI-hoidossa 14 %:lla potilaista).

EORTC-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin joko avoimeen FOLFIRI-hoitoon (n = 41) tai XELIRI-hoitoon (n = 44) ja heidät satunnaistettiin lisäksi kaksoissokkoutettuun hoitoon selekoksibilla tai lumelääkkeellä. Tautivapaan elinajan (PFS) mediaani ja elossaoloaika (OS) olivat XELIRI-hoidossa lyhyemmät kuin FOLFIRI-hoidossa (PFS 5,9 kuukautta vs 9,6 kuukautta ja OS 14,8 kuukautta vs 19,9 kuukautta), ja XELIRI-hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin lisäksi huomattavasti yleisemmin ripulia (XELIRI-hoidossa 41 % ja FOLFIRI-hoidossa 5,1 %).

Tutkimuksessa, jonka julkaisivat Skof et al., potilaat satunnaistettiin joko FOLFIRI- tai XELIRI-hoitoon. Kokonaisvasteluku oli XELIRI-ryhmässä 49 % ja FOLFIRI-ryhmässä 48 % (p=0,76). Hoidon päättyessä 37 %:lla XELIRI-ryhmän potilaista ja 26 %:lla FOLFIRI-ryhmän potilaista ei ollut näyttöä sairaudesta (p=0,56). Toksisuus oli samankaltaista kummassakin hoitoryhmässä lukuun ottamatta neutropeniaa, jota esiintyi yleisemmin FOLFIRI-hoitoa saaneilla potilailla.

Montagnani et al. teki edellä mainittujen kolmen tutkimuksen tuloksista satunnaistettujen tutkimusten kokonaisanalyysin, jossa FOLFIRI- ja XELIRI-hoitoja verrattiin mCRC-hoitoon. FOLFIRI-hoitoon liittyi sairauden etenemisriskin merkittävä väheneminen (riskisuhde 0,76; 95 % CI 0,62–0,95, p-arvo < 0,01), mikä johtui osittain käytettyjen XELIRI-hoitojen huonosta siedettävyydestä.

Tiedot satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (Souglakos et al, 2012), jossa FOLFIRI + bevasitsumabi -hoitoa verrattiin XELIRI + bevasitsumabi -hoitoon, eivät osoittaneet hoitojen välillä merkittäviä eroja tautivapaan elinajan ja kokonaiselinajan suhteen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko FOLFIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää (ryhmä A, n = 167) tai XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää (ryhmä B, n = 166). Ryhmässä B käytettiin XELIRI-hoitona kapesitabiinia 1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m² päivänä 1. FOLFIRI + bevasitsumabi- ja XELIRI + bevasitsumabi -ryhmien tautivapaan elinajan (PFS) mediaani oli 10,0 ja 8,9 kuukautta, p=0,64, kokonaiselinaika oli 25,7 ja 27,5 kuukautta, p=0,55 ja vasteluvut olivat 45,5 ja 39,8 %, p=0,32. XELIRI + bevasitsumabi -hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin merkittävästi yleisemmin ripulia, kuumeista neutropeniaa ja käsi-jalkaoireyhtymää verrattuna FOLFIRI + bevasitsumabi -ryhmään, mistä aiheutui huomattavasti enemmän hoidon siirtämisistä myöhempään ajankohtaan, annoksen pienentämisistä ja hoidon keskeyttämisistä.

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin II monikeskustutkimuksesta (AIO KRK 0604) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaanin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 120 potilasta satunnaistettiin muunnettuun XELIRI-hoitoon kapesitabiinin, irinotekaanin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 800 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko, irinotekaani 200 mg/m² 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitsumabi 7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 127 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko, oksaliplatiini 130 mg/m² kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitsumabi 7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen

viikon välein). Tutkittavan potilasjoukon seurannan keskimääräinen kestoaika oli 26,2 kuukautta, ja hoitovasteet esitetään taulukossa 9.

Taulukko 9. Tutkimuksen AIO KKK keskeiset tehon tulokset

	<i>XELOX + bevasitsumabi</i> (ITT: N=127)	<i>Muunnettu XELIRI+ bevasitsumabi</i> (ITT: N= 120)	<i>Riskisuhde</i> <i>95 %:n luottamusväli</i> <i>p-arvo</i>
Taudista vapaa eloonjääminen 6 kuukauden jälkeen			
<i>ITT</i> <i>95 %:n</i> <i>luottamusväli</i>	76 % 69–84 %	84 % 77–90 %	-
Taudista vapaan eloonjäämisen kestoajan mediaani			
<i>ITT</i> <i>95 %:n</i> <i>luottamusväli</i>	10,4 kuukautta 9,0–12,0	12,1 kuukautta 10,8–13,2	0,93 0,82–1,07 <i>p = 0,30</i>
Eloojäännin kokonaiskeston mediaani			
<i>ITT</i> <i>95 %:n</i> <i>luottamusväli</i>	24,4 kuukautta 19,3–30,7	25,5 kuukautta 21,0–31,0	0,90 0,68–1,19 <i>p = 0,45</i>

Yhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoitona

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin III kliinisestä monikeskustutkimuksesta (NO16967) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin käyttöä yhdistelmänä toisen linjan hoitona metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon. Tässä tutkimuksessa 627 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin ensilinjan hoitona irinotekaaniin ja fluoropyrimidiinihoito-ohjelman yhdistelmää, satunnaistettiin saamaan joko XELOX- tai FOLFOX-4-hoitoa. Katso XELOX- ja FOLFOX-4-hoito-ohjelma (ilman plaseboa tai bevasitsumabia) taulukosta 7. XELOX-hoidon osoitettiin olevan vähintään yhtä tehokas (non-inferior) kuin FOLFOX-4 taudista vapaan eloonjäämisen suhteen sekä ennalta sovitut kriteerit täyttävien (per protocol) ryhmässä että intent-to-treat-ryhmässä (ks. taulukko 10). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisaikojen suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 10). Intent-to-treat-ryhmän seuranta-ajan mediaani oli ensisijaisten analyysien ajankohtana 2,1 vuotta. Myös kuuden kuukauden jatko seurannan jälkeen tehtyjen analyysien tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10. Tutkimuksessa NO16967 hoidon vähintään samanlaisen tehon (non-inferiority) osoittaneiden analyysien keskeiset tehon tulokset

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
	XELOX (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Tutkimus-ryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
KUUDEN KUUKAUDEN JATKOSEURANTA			

Tutkimusryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

*PPP=per protocol -ryhmä, **ITT=intent-to-treat-ryhmä

Edennyt mahasyöpä:

Tulokset kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä ensivaiheen hoitona potilailla, joilla on edennyt mahasyöpä (ML17032-tutkimus). Tässä tutkimuksessa 160 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinihoitoa (1000 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi 7 päivän tauko) ja sisplatiinia (80 mg/m² kahden tunnin infuusiona joka kolmas viikko). Yhteensä 156 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU:ta (800 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona päivinä 1–5 joka kolmas viikko) ja sisplatiinia (80 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko). Kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoito oli vähintään yhtä tehokas kuin 5-FU yhdistettynä sisplatiiniin etenemisvapaan elinajan suhteen (protokollan mukainen analyysi) (riskisuhde 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,63–1,04). Etenemisvapaan elinajan mediaani oli 5,6 kuukautta (kapesitabiini + sisplatiini) ja 5,0 kuukautta (5-FU + sisplatiini). Eloojäämisajan (kokonaiselinaika) kestoja koskeva riskisuhde oli yhdenmukainen etenemisvapaan elinajan riskisuhteen kanssa (riskisuhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,64–1,13). Eloojäämisajan mediaani oli 10,5 kuukautta (kapesitabiini + sisplatiini) ja 9,3 kuukautta (5-FU + sisplatiini).

Tulokset kliinisestä faasin III satunnaistetusta monikeskustutkimuksesta, jossa verrattiin kapesitabiinia 5-FU:hun ja oksaliplatiinia sisplatiiniin, tukevat kapesitabiinin käyttöä ensivaiheen hoitona potilailla, joilla on edennyt mahasyöpä (REAL-2-tutkimus). Tässä tutkimuksessa 1002 potilasta satunnaistettiin saamaan yhtä seuraavista neljästä hoitohaarasta 2x2 faktoriaalisen mallin mukaisesti:

- ECF: Epirubisiinia (50 mg/m² boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), sisplatiinia (60 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja 5-FU:ta (200 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta).
- ECX: Epirubisiinia (50 mg/m² boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), sisplatiinia (60 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja kapesitabiinia (625 mg/m² kaksi kertaa päivässä jatkuvasti).
- EOF: Epirubisiinia (50 mg/m² boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), oksaliplatiinia (130 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja 5-FU:ta (200 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta).
- EOX: Epirubisiinia (50 mg/m² boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), oksaliplatiinia (130 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja kapesitabiinia (625 mg/m² kaksi kertaa päivässä jatkuvasti).

Primaarisen tehon analyysit protokollan mukaisella potilasjoukolla osoittivat kapesitabiini- ja 5-FU-pohjaiset hoidot yhtä tehokkaiksi kokonaiselinajan suhteen (riskisuhde 0,86; 95 %:n luottamusväli 0,8–0,99) sekä samoin oksaliplatiini- ja sisplatiinipohjaiset hoidot (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,80–1,1). Kokonaiselinajan mediaani oli 10,9 kuukautta kapesitabiini- ja 9,6 kuukautta 5-FU-pohjaisessa hoidossa. Kokonaiselinajan mediaani oli 10,0 kuukautta sisplatiini- ja 10,4 kuukautta oksaliplatiinipohjaisessa hoidossa.

Kapesitabiinia on käytetty myös yhdistelmähoitossa oksaliplatiinin kanssa edenneen mahasyövän

hoidossa. Kapesitabiinin monoterapiatutkimukset osoittavat kapesitabiinin tehon edenneessä mahasyövässä.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä sekä edennyt mahasyöpä: meta-analyysi

Kuuden kliinisen lääketutkimuksen (tutkimukset SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) meta-analyysi tukee sitä, että kapesitabiini voisi korvata 5-FU:n mahasyövän hoitoon annettavana monoterapiana ja yhdistelmähoitona. Yhdistetty analyysi käsittää 3097 kapesitabiinia sisältäneellä hoito-ohjelmalla hoitoa saanutta potilasta ja 3074 5-FU:ta sisältäneellä hoito-ohjelmalla hoitoa saanutta potilasta. Eloönjäämisajan mediaani oli 703 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 671, 745) kapesitabiinia sisältäneellä hoito-ohjelmalla hoitoa saaneilla ja 683 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 646, 715) 5-FU:ta sisältävällä hoito-ohjelmalla hoitoa saaneilla potilailla. Eloönjäämisajan riskisuhde oli 0,94 (95 %:n luottamusväli: 0,89, 1,00, $p = 0,0489$), mikä osoittaa, että kapesitabiinia sisältävät hoito-ohjelmat ovat yhtä tehokkaita 5-FU:ta sisältäviin hoito-ohjelmiin verrattuna.

Rintasyöpä:

Kapesitabiinin ja doketakselin yhdistelmähoito paikallisesti edenneessä tai metastasoituneessa rintasyövässä

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä yhdistelmähoitona doketakselin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja joille hoito sytotoksisella kemoterapialla, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin kapesitabiinin (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) ja doketakselin (75 mg/m² yhden tunnin i.v.-infusiona joka kolmas viikko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon doketakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin i.v.-infusiona joka kolmas viikko). Eloönjäämisaika oli pidempi kapesitabiinin ja doketakselin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä ($p = 0,0126$). Eloönjäämisajan mediaani oli 442 päivää (kapesitabiini + doketakseli) ja 352 päivää (doketakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (kapesitabiini + doketakseli) ja 29,7 % (doketakseli yksinään); $p = 0,0058$. Aika taudin etenemiseen oli pidempi kapesitabiinin ja doketakselin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä ($p < 0,0001$). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (kapesitabiini + doketakseli) ja 128 päivää (doketakseli yksinään).

Kapesitabiinimonoterapia sen jälkeen, kun taksaaneja tai antrasykliiniä sisältävä solunsalpaajahoito oli osoittautunut tehottomaksi, tai kun antrasykliinihoitoa ei voida käyttää

Tulokset kahdesta kliinisestä faasin II tutkimuksesta (monikeskustutkimuksia) tukevat kapesitabiinin käyttöä monoterapiana potilaille, joille solunsalpaajahoito taksaaneilla ja antrasykliineillä ei tuottanut tulosta tai joille antrasykliinihoito ei sovi. Näissä tutkimuksissa yhteensä 236 potilasta hoidettiin kapesitabiinilla (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa, jonka jälkeen yhden viikon tauko). Objektiivinen hoitovaste oli (tutkijoiden arvion mukaan) 20 % (ensimmäisessä tutkimuksessa) ja 25 % (toisessa tutkimuksessa). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 93 ja 98 päivää. Eloönjäämisajan mediaani oli 384 ja 373 päivää.

Kaikki käyttöaiheet

Meta-analyysi perustuu 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu yli 4700 potilasta joko kapesitabiinimonoterapialla tai kapesitabiinilla yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useassa eri käyttöaiheissa (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövässä). Kapesitabiinilla hoidettavilla potilailla, joilla esiintyi käsi-jalkaoireyhtymä, oli pidempi kokonaiselinaika verrattuna potilaisiin, joilla ei esiintynyt käsi-jalkaoireyhtymää. Mediaanit kokonaiselinajalle olivat 1100 pv (95 % luottamusväli 1007; 1200) ja 691 pv (95 % luottamusväli 638; 754) vastaavasti. Riskisuhde oli 0,61 (95 % luottamusväli 0,56; 0,66).

Pediatriset potilaat:

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kapesitabiinia sisältävän alkuperäisvalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa

käyttöaiheissa paksusuolisyöpä, kolorektaalisyöpä, mahasyöpä ja rintasyöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kapesitabiinin farmakokinetiikkaa on selvitetty tutkimuksissa annosvälillä 502–3514 mg/m²/päivä. Kapesitabiinin 5'-deoksi-5-fluorosytidiinin (5'-DFCR) ja 5'-deoksi-5-fluorouridiinin (5'-DFUR) farmakokineettiset muuttujat eivät eronneet päivinä 1 ja 14. 5-FU:n AUC-arvo oli 30–35 % korkeampi päivänä 14 verrattuna päivään 1. Kapesitabiiniannoksen pienentäminen vähentää systeemistä altistusta 5-FU:lle suhteessa enemmän, sillä aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen.

Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen kapesitabiini imeytyy nopeasti ja ekstensiivisesti. Imeytymisen jälkeen kapesitabiini pilkkoutuu ekstensiivisesti 5'-DFCR- ja 5'-DFUR-metaboliiteiksi. Ruoan läsnä ollessa imeytymisnopeus laskee. Ruoalla on kuitenkin vain vähäinen vaikutus 5'-DFUR:n ja sen lopputuotteen, 5-FU:n, AUC-arvoihin. Annettaessa 1250 mg:n/m² annos ruoan jälkeen päivänä 14 oli kapesitabiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}, mikrog/ml) 4,67, 5'-DFCR:n 3,05, 5'-DFUR:n 12,1, 5-FU:n 0,95 ja FBAL:n 5,46. Aika kapesitabiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}, h) oli 1,50, 5'-DFCR:n 2,00, 5'-DFUR:n 2,00, 5-FU:n 2,00 ja FBAL:n 3,34. Kapesitabiinin AUC_{0-∞} (mikrog•h/ml) oli 7,75, 5'-DFCR:n 7,24, 5'-DFUR:n 24,6, 5-FU:n 2,03 ja FBAL:n 36,3.

Jakautuminen

Kapesitabiini sitoutuu proteiineihin, lähinnä albumiiniin, 54-prosenttisesti, 5'-DFCR 10-prosenttisesti, 5'-DFUR 62-prosenttisesti ja 5-FU 10-prosenttisesti. Tämä on todettu *in vitro* ihmisen plasmanäytteistä.

Biotransformaatio

Kapesitabiinin ensimmäinen metaboliitti, 5'-DFCR, syntyy maksassa karboksyyliesteriaasin vaikutuksesta. Tämä metaboliitti muuttuu edelleen 5'-DFUR:ksi sytidiinideaminaasin vaikutuksesta, jota esiintyy pääasiassa maksassa ja tuumorikudoksissa. Tymidiinifosforylaasi (ThyPase) aktivoi sitten 5'-DFUR:n edelleen katalyyttisesti. Katalyyttiseen aktivointiin osallistuvia entsyymejä on sekä kasvainkudoksessa että terveessä kudoksessa, mutta terveessä kudoksessa yleensä vähäisemmässä määrin. Kapesitabiinin asteittainen, entsyymattainen biotransformaatio 5-FU:ksi johtaa suurempiin pitoisuuksiin tuumorikudoksissa verrattuna terveisiin kudoksiin. Kolorektaalituumorien kohdalla 5-FU:n syntyminen näyttäisi suurimmaksi osaksi tapahtuvan kasvainkudoksen stroomasoluissa. Oraalisen kapesitabiinin jälkeen kolorektaalisyöpäpotilaiden tuumorin ja viereisen kudoksen 5-FU-pitoisuuksien suhde oli 3,2 (vaihteluväli 0,9–8,0). Tuumorin ja plasman 5-FU-pitoisuuksien suhde oli 21,4 (vaihteli välillä 3,9 ja 59,9, n = 8), kun taas terveen kudoksen ja plasman pitoisuuksien suhde oli 8,9 (vaihteli 3,0:sta 25,8:aan, n = 8). Tymidiinifosforylaasin aktiviteettia mitattiin ja sen havaittiin olevan nelinkertainen primaarisessa kolorektaalituumorissa viereiseen kudokseen verrattuna. Immunohistokemiallisten tutkimusten perusteella tymidiinifosforylaasia näyttäisi suurimmaksi osaksi esiintyvän kasvainten stroomasoluissa.

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) pilkkoo 5-FU:n edelleen vähemmän toksiseksi dihydro-5-fluorourasiiliksi (FUH₂). Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkään, jolloin muodostuu 5-fluoro-ureidopropionihappoa (FUPA). Lopulta β-ureido-propionaasi pilkkoo FUPA:n edelleen α-fluoro-β-alaniiniksi (FBAL), joka erittyy virtsaan. Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) aktiivisuus on reaktion nopeutta rajoittava vaihe. DPD:n puute voi johtaa kapesitabiinin toksisuuden kasvuun (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Eliminaatio

Kapesitabiinin eliminaation puoliintumisaika (t_{1/2}, h) oli 0,85, 5'-DFCR:n 1,11, 5'-DFUR:n 0,66, 5-FU:n 0,76 ja FBAL:n 3,23. Kapesitabiini ja sen metaboliitit poistuvat elimistöstä suurimmaksi osaksi virtsan kautta. Annoksesta 95,5 % erittyy virtsaan FBAL:n ollessa päämetaboliitti (57 % annoksesta). Erittyminen ulosteisiin on vähäistä (2,6 %). Noin 3 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Yhdistelmähoito

Faasi I -tutkimuksessa, jossa selvitettiin kapesitabiinin vaikutusta joko doketakselin tai paklitakselin farmakokinetiikkaan ja päinvastoin, ei havaittu kapesitabiinilla olevan vaikutusta doketakselin tai paklitakselin farmakokinetiikkaan (C_{\max} ja AUC) eikä doketakselilla tai paklitakselilla 5'-DFUR:n farmakokinetiikkaan.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Kapesitabiinihoitoa (1250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa) saaneiden 505 kolorektaalisyöpöpotilaan tuloksista tehtiin farmakokineettinen populaatioanalyysi. Potilaan sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo tai puuttuminen lähtötilanteessa, Karnofskyn toimintakykyluokka, kokonaisbilirubiini, seerumin albumiini, ASAT tai ALAT eivät vaikuttaneet tilastollisesti merkitsevästi 5'-DFUR:n, 5-FU:n tai FBAL:n farmakokinetiikkaan.

Potilaat, joilla on maksametastaaseista johtuva maksan vajaatoiminta: Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella kapesitabiinin biologinen hyötyosuus ja potilaan altistus 5-FU:lle saattavat olla suuremmat niillä syöpöpotilailla, joilla on maksametastaaseista johtuva lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joilla vajaatoimintaa ei ole. Tietoja ei ole farmakokinetiikasta potilailla, jotka kärsivät vaikeasta maksan vajaatoiminnasta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoiminnasta (asteeltaan lievistä vaikeaan) kärsivillä syöpöpotilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ei nähty viitteitä siitä, että kreatiniinipuhdistumalla olisi vaikutusta muuttumattoman lääkeaineen tai 5-FU:n farmakokinetiikkaan. Kreatiniinipuhdistumalla havaittiin olevan merkitystä systeemille 5'-DFUR-altistukselle (kun kreatiniinipuhdistuma pienenee 50 %:lla, 5'-DFUR:n AUC kasvaa 35 %) ja FBAL-altistukselle (kun kreatiniinipuhdistuma pienenee 50 %:lla, FBAL:n AUC kasvaa 114 %). FBAL on metaboliitti, jolla ei ole antiproliferatiivista vaikutusta.

Iäkkäät: Farmakokineettiseen populaatioanalyysiin osallistuneet potilaat olivat hyvin eri-ikäisiä (27–86-vuotiaita) ja heistä 234 (46 %) oli vähintään 65 vuotta täyttäneitä. Tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella potilaan iällä ei ole merkitystä 5'-DFUR:n tai 5-FU:n farmakokinetiikalle. FBAL:n AUC kasvoi iän myötä (20 %:n lisäys ikään johti FBAL:n AUC-arvon nousuun 15 %:lla). Tämä nousu johtui todennäköisesti munuaisten toiminnan muuttumisesta.

Etniset tekijät: Annosteltaessa kapesitabiinia oraalisesti 825 mg/m² kaksi kertaa päivässä 14 vuorokauden ajan havaittiin japanilaisilla potilailla (n = 18) noin 36 % alhaisempi C_{\max} ja 24 % alhaisempi AUC verrattuna valkoihoisiin (n = 22). Japanilaisilla potilailla myös FBAL:n C_{\max} oli noin 25 % alhaisempi ja AUC 34 % alhaisempi kuin valkoihoisilla. Näiden erojen kliininen merkitys ei ole tiedossa. Altistumisessa muille metaboliiteille (5'-DFUR, 5'-DFUR ja 5-FU) ei ollut merkittävää eroa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin toistuvia annoksia, kapesitabiinin päivittäinen oraalinen annostelu Cynomolgus-apinoille ja hiirille aiheutti fluoropyrimidiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia ruoansulatuskanavassa, imukudoksissa ja verta muodostavissa elimissä. Toksisuusoireet olivat ohimeneviä. Kapesitabiinilla huomattiin ihotoksisuutta, joka ilmeni degeneratiivisina/regressiivisina muutoksina. Kapesitabiinilla ei todettu maksaan eikä keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta. Cynomolgus-apinoilla kardiovaskulaarista toksisuutta (esim. PR- tai QT-ajan piteneminen) oli havaittavissa laskimonsisäisen annon (100 mg/kg), mutta ei toistuvien suun kautta annettujen annosten (1379 mg/m²/vrk) jälkeen.

Hiirillä tehdyssä, kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa kapesitabiini ei osoittautunut karsinogeeniseksi.

Tavanomaisissa hedelmällisyystutkimuksissa havaittiin naarashiirillä kapesitabiinin aiheuttamia fertiilitetihäiriöitä, jotka kuitenkin lääkkeettömän jakson aikana olivat hävinneet. 13 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana havaittiin lisäksi atrofisia ja degeneratiivisia muutoksia uroshiirten sukupuolielimissä. Nämä muutokset olivat kuitenkin korjaantuneet lääkkeettömän jakson jälkeen (ks. kohta 4.6).

Embryotoksisuutta ja teratogeenisuutta selvittävässä hiiritutkimuksissa havaittiin annoksen suurenemisen myötä lisääntyvää imeytymistä sikiöön sekä annosriippuvaista teratogeenisuutta. Apinoilla havaittiin keskenmenoja ja sikiökuolleisuutta korkeilla annoksilla, mutta teratogeenisuutta ei havaittu.

Kapesitabiini ei ollut mutageeninen *in vitro* bakteereissa (Amesin testi) eikä nisäkässoluissa (Kiinalainen hamsteri, V79/HPRT-geenimutaatiokoe). Kuten muutkin nukleosidianalogit (eli 5-FU), kapesitabiini oli klastogeeninen ihmisen lymfosyyteissä (*in vitro*), ja hiiren luuytimen mikronukleustestissä havaittiin positiivinen trendi (*in vivo*).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Capecitabine Accord 150 mg ja 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Vedetön laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi (E 5)
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (6 cps)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)

Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Vedetön laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi (E 5)
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (6 cps)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini- tai PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää 30, 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 30, 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Perforoitu PVC/PVdC/alumiini-kerta-annosläpipainopakkaus, joka sisältää 30, 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi pakkaus sisältää 30 x 1, 60 x 1 tai 120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeita sytostaattien turvallisesta käsittelystä on noudatettava.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/762/001-003
EU/1/12/762/004-006
EU/1/12/762/019-021
EU/1/12/762/007-009
EU/1/12/762/010-012
EU/1/12/762/022-024
EU/1/12/762/013-015
EU/1/12/762/016-018
EU/1/12/762/025-027

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09 tammikuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Puola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2. esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Capecitabine Accord 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/762/001
EU/1/12/762/002
EU/1/12/762/003
EU/1/12/762/004
EU/1/12/762/005
EU/1/12/762/006
EU/1/12/762/019
EU/1/12/762/020
EU/1/12/762/021

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Capecitabine Accord 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Accord 150 mg tabletit
Kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Suun kautta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KARTONKIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/762/007
EU/1/12/762/008
EU/1/12/762/009
EU/1/12/762/010
EU/1/12/762/011
EU/1/12/762/012
EU/1/12/762/022
EU/1/12/762/023
EU/1/12/762/024

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Capecitabine Accord 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Accord 300 mg tabletit
Kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Suun kautta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Capecitabine Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/762/013
EU/1/12/762/014
EU/1/12/762/015
EU/1/12/762/016
EU/1/12/762/017
EU/1/12/762/018
EU/1/12/762/025
EU/1/12/762/026
EU/1/12/762/027

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Capecitabine Accord 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Accord 500 mg tabletit
Kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

Suun kautta

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Capecitabine Accord 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Capecitabine Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Capecitabine Accordia
3. Miten Capecitabine Accordia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Capecitabine Accordin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Capecitabine Accord on ja mihin sitä käytetään

Capecitabine Accord kuuluu sytostaatteihin eli solunsalpaajiin. Tämä lääkeryhmä pysäyttää syöpäsolujen kasvun. Capecitabine Accord sisältää kapesitabiiniä, joka ei itsessään ole solunsalpaaja. Vasta imeytyttyään elimistöön se muuttuu aktiiviseksi syöpälääkkeeksi (tätä muuttumista tapahtuu suhteessa enemmän kasvainkudoksissa kuin terveissä kudoksissa).

Capecitabine Accordia käytetään paksu- tai peräsuolisyövän, maha- tai rintasyövän hoitoon. Capecitabine Accordia käytetään lisäksi estämään paksusuolisyövän uusiutumista, sen jälkeen kun kasvain on poistettu kokonaan kirurgisesti.

Capecitabine Accordia voidaan käyttää joko pelkästään tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Capecitabine Accordia

Älä ota Capecitabine Accordia

- jos olet allerginen kapesitabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Sinun on kerrottava hoitavalle lääkärille, jos tiedät olevasi allerginen tai sinulla on ollut yliherkkyysoireita tälle lääkkeelle.
- jos sinulla on aikaisemmin esiintynyt fluoropyrimidiinihoitoon liittyneitä vaikea-asteisia reaktioita (fluoropyrimidiinit ovat syöpälääkkeiden ryhmä, johon kuuluu mm. fluorourasiili)
- jos olet raskaana tai imetät
- sinulla on vaikea-asteisesti liian pieni määrä veren valkosoluja tai verihiutaleita (leukopenia, neutropenia tai trombositopenia)
- sinulla on vaikea maksa- tai munuaissairaus
- jos tiedät, että sinulla ei ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) - entsyymiaktiivisuutta (täydellinen DPD-puutos).

- jos sinua parhaillaan hoidetaan tai on hoidettu viimeisen 4 viikon aikana brivudiinilla osana *herpes zoster* -hoitoa (vesirokko tai vyöruusu).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Capecitabine Accordia,

- jos tiedät, että sinulla on osittainen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) - entsyymiaktiivisuuden puutos
- jos jollain sukulaisellasi on osittainen tai täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) - entsyymiaktiivisuuden puutos jos sinulla on jokin maksa- tai munuaissairaus
- jos sinulla on tai on ollut sydänvaivoja (esim. sydämen rytmihäiriötä) tai fyysisen ponnistelun aiheuttamaa rintakipua, leuka- ja selkäkipua ja häiriötä veren virtauksessa sydämeen
- jos sinulla on jokin aivosairaus (esim. syöpä, joka on levinnyt aivoihin) tai hermovaurio (neuropatia)
- jos sinulla on kalsiumtasapainon häiriötä (todetaan verikokeen avulla)
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti)
- jos sinulla on ripuli
- jos ruoka ja juoma ei pysy vatsassasi vaikean pahoinvoinnin ja oksentelun takia
- jos sinulla on tai sinulle kehittyy nestehukka (elimistön kuivumistila)
- jos sinulla on ionitasapainon häiriö veressä (elektrolyyttitasapainon häiriö, joka todetaan verikokeen avulla)
- jos sinulla on aiemmin ollut silmävaivoja, koska silmiäsi saattaa olla tarpeen seurata tehostetusti
- jos sinulla on vaikea ihoreaktio.

DPD-puutos:

DPD-puutos on geneettinen tila, johon ei yleensä liity terveysongelmia, ellei saa tiettyjä lääkkeitä. Jos sinulla on DPD-puutos ja otat Capecitabine Accord -valmistetta, riskisi saada vaikeita haittavaikutuksia lisääntyy (lueteltu kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset). On suositeltavaa, että ennen hoidon aloittamista testataan, onko sinulla DPD-puutos. Jos sinulla ei ole lainkaan kyseistä entsyymiaktiivisuutta, et saa ottaa Capecitabine Accord -valmistetta. Jos entsyymiaktiivisuus on vähentynyt (osittainen puutos), lääkärisi saattaa määrätä sinulle pienemmän annoksen. Jos saat DPD-puutostestissä negatiivisen tuloksen, vaikeita ja hengenvaarallisia haittavaikutuksia saattaa silti esiintyä.

Lapset ja nuoret

Kapesitabiinia ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille ja nuorille. Älä anna Capecitabine Accord -tabletteja lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Capecitabine Accord

Ennen hoidon aloittamista kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä on erityisen tärkeää, sillä usean lääkkeen samanaikainen käyttö voi heikentää tai voimistaa muiden lääkeaineiden vaikutusta.

Et saa käyttää brivudiinia (vyöruusun tai vesirokon hoitoon tarkoitettu viruslääke) samanaikaisesti kapesitabiinihoidon kanssa (mukaan lukien hoitotauon aikana, jolloin et ota kapesitabiinitabletteja).

Jos olet ottanut brivudiinia sinun pitää odottaa vähintään 4 viikkoa brivudiinihoidon jälkeen ennen kuin aloitat kapesitabiinitablettien ottamista. Katso myös kohta “Älä käytä Capecitabine Accordia”.

Lisäksi, ole erityisen varovainen, jos käytät jotain seuraavista:

- kihtilääkettä (allopurinolia)
- verta ohentavaa lääkettä (kumariinia, varfariinia)

- lääkettä epilepsiaan tai vapinaan (fenytoiinia)
- syöpäläkettä (interferonialfaa)
- sädehoitoa ja tiettyjä syöpäläkkeitä (foliinihappoa, oksaliplatiinia, bevasitsumabia, sislplatiinia, irinotekaania)
- foolihapon puutoksen hoitoon käytettyjä lääkkeitä.

Capecitabine Accord ruoan ja juoman kanssa

Ota Capecitabine Accord -tabletit viimeistään 30 minuuttia ruokailun jälkeen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Capecitabine Accordia ei saa käyttää raskauden aikana eikä silloin, kun epäilee olevansa raskaana.

Capecitabine Accord -hoidon aikana ja 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen ei saa imettää. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä Capecitabine Accord-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Jos olet miespotilas ja naiskumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä Capecitabine Accord -hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Capecitabine Accord voi aiheuttaa huimausta, pahoinvointia tai väsymystä. Capecitabine Accord saattaa siksi vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi. Älä aja, jos sinua huimaa, sinulla on pahoinvointia tai olet väsynyt tämän lääkkeen ottamisen jälkeen.

Capecitabine Accord sisältää laktoosia

Tämä lääke sisältää laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Cabecitabine Accord sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Capecitabine Accordia otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Capecitabine Accord -valmistetta saa määrätä vain lääkäri, jolla on kokemusta syövän lääkehoidosta.

Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen ja annosvälin. Capecitabine Accordin annos määräytyy kehosi pinta-alan mukaan. Tämä lasketaan pituutesi ja painosi perusteella. Tavallinen annos aikuisille on 1250 mg/m² kehon pinta-alan perusteella kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja illalla). Kaksi annosteluesimerkkiä: Jos paino on 64 kg ja pituus 1,64 m, kehon pinta-ala on 1,7 m². Henkilön tulee ottaa neljä 500 mg:n tablettia ja yksi 150 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos paino on 80 kg ja pituus 1,80 m, henkilön kehon pinta-ala on 2,00 m². Henkilön tulee ottaa viisi 500 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lääkärisi määrää annoksen, joka sinun tulee ottaa, milloin otat sen ja kuinka kauan sinun täytyy ottaa sitä.

Saattaa olla, että yksi annos koostuu 150 mg:n, 300 mg:n ja 500 mg:n tablettien yhdistelmästä.

- Ota lääkärin määräämä tablettiyhdistelmä **aamuin ja illoin.**
- Ota tabletit viimeistään **30 minuuttia ruokailun jälkeen** (aamupala ja päivällinen). **Niele ne kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa murskata eikä paloitella. Jos et kykene nielemään Capecitabine Accord -tabletteja kokonaisina, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.**

- On tärkeää, että otat kaikki lääkkeesi lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Capecitabine Accord -tabletteja otetaan tavallisesti 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän lepoaika (jolloin tabletteja ei oteta). Tämä 21 päivän ajanjakso on yksi hoitosykli.

Yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa tavallinen annos aikuisille saattaa olla alle 1250 mg/m² kehon pinta-alan perusteella ja sinun on ehkä otettava tabletit eri aikaan (kuten joka päivä ilman lepoaikaa).

Jos otat enemmän Capecitabine Accordia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Capecitabine Accordia kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian ennen seuraavan annoksen ottamisajankohtaa.

Sinulla saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia, jos otat huomattavasti enemmän kapesitabiinia kuin sinun pitäisi: pahoinvointia, oksentelua, ripuli, tulehdus tai haavauma suolessa tai suussa, suolisto- tai mahakipu tai verenvuoto suolesta tai mahasta tai luuydinloma (tietäntyyppisten verisolujen määrän väheneminen). Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista.

Jos unohtat ottaa Capecitabine Accordia

Älä ota unohtamaasi annosta ollenkaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jatka sen sijaan hoitoa alkuperäisen suunnitelman mukaisesti ja ilmoita tapahtuneesta lääkärille.

Jos lopetat Capecitabine Accordin oton

Kapesitabiinihoidon lopettamisesta ei aiheudu haittavaikutuksia. Jos käytät kumariinivalmistetta (esim. fenprokumonia sisältävää valmistetta) verenhennuslääkkeenä, lääkäri saattaa joutua muuttamaan verenhennuslääkkeesi annostusta kapesitabiinihoidon loputtua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

LOPETA välittömästi Capecitabine Accord -tablettien ottaminen ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

- **Ripuli:** Jos ulostamiskertojesi määrä lisääntyy vähintään neljällä vuorokaudessa normaaliin verrattuna tai sinulla on ripulia yöllä.
- **Oksentelu:** Jos oksennat useammin kuin kerran vuorokaudessa.
- **Pahoinvointi:** Jos menetät ruokahalusi tai päivän aikana nauttimasi ruokamäärä on huomattavasti pienempi kuin tavallisesti.
- **Stomatiitti:** Jos suuhusi ja/tai kurkkuusi ilmaantuu kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia.
- **Käsi-jalkaoireyhtymä:** Jos sinulla on käsien ja/tai jalkaterien kipua, turvotusta, punoitusta ja kihelmöintiä.
- **Kuume:** Jos sinulla on yli 38 °C:n kuume.
- **Infektio:** Jos sinulla on bakteerin tai viruksen tai muun taudinaiheuttajan aiheuttaman infektion oireita.
- **Rintakipu:** Jos sinulla on rintakehän keskelle paikallistuvaa rintakipua, erityisesti raskauden aikana.
- **Stevens-Johnsonin oireyhtymä:** Jos sinulle ilmaantuu kivuliasta punaista tai purppuranväristä ihottumaa, joka leviää, ja limakalvoihin (esim. suuhun ja huuliin) alkaa muodostua rakkuloita ja/tai muita muutoksia, etenkin jos sinulla on aiemmin ollut valoherkkyyttä, hengitystieinfektioita (esim. keuhkoputkitulehdus) ja/tai kuumetta.

- **Angioedeema:** Hakeudu välittömästi hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa: lähinnä kasvoissa, huulissa, kielessä tai kurkussa esiintyvä turvotus, joka vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä, kutina ja ihottuma. Nämä voivat olla angioedeeman oireita.

Jos edellä mainitut haittavaikutukset huomataan ajoissa, ne lievittyvät yleensä 2–3 päivässä lääkkeen käytön lopettamisesta. Jos nämä haittavaikutukset kuitenkin jatkuvat, ota välittömästi yhteys lääkäriin. Lääkärisi saattaa suositella lääkkeen käytön jatkamista pienemmillä annoksilla.

Jos ensimmäisen hoitosyklin aikana esiintyy suutulehdusta (haavoja suussa ja/tai kurkussa), limakalvotulehdusta, ripulia, neutropeniaa (lisääntynyt infektioriski) tai neurotoksisuutta, tämä saattaa liittyä DPD-puutokseen (ks. kohta 2: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet).

Käsien ja jalkaterien ihoreaktio voi aiheuttaa sormenjälkien häviämisen, mikä voi haitata sormenjälkitunnistusta.

Pelkkää kapesitabiinia annosteltaessa hyvin yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä) ovat yllä mainittujen haittavaikutusten lisäksi:

- vatsakipu
- ihottuma, ihon kuivuminen tai kutina
- väsymys
- ruokahalun menetys (anoreksia).

Nämä haittavaikutukset saattavat muuttua vaikeiksi. Siksi on tärkeää, että aina otat **yhteyttä lääkäriisi välittömästi**, jos koet jonkin haittavaikutuksen. Lääkärisi saattaa neuvoa sinua alentamaan annostasi ja/tai keskeyttämään väliaikaisesti Capecitabine Accord -hoitosi. Näin menetellen vähennät riskiä, että haittavaikutus jatkuu tai muuttuu vaikeaksi.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä) ovat:

- veren valko- tai punasolumäärän väheneminen (todetaan verikokeen avulla)
- nestehukka, painon lasku
- unettomuus, masennus
- päänsärky, unisuus, heitehuimaus, poikkeavat tuntemukset ihossa (tunnettomuus tai kihelmöinnin tunne), makuaistin muutokset
- silmä-ärsytys, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, silmien punoitus (sidekalvotulehdus)
- laskimotulehdus (tromboflebiitti)
- hengästyneisyys, nenäverenvuoto, yskä, nenän vuotaminen
- yskänrokko tai muut herpesinfektiot
- keuhkojen tai hengityselimistön tulehdukset (esim. keuhkokuume tai keuhkoputkitulehdus)
- verenvuoto suolesta, ummetus, ylävatsakipu, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat, suun kuivuminen
- ihottuma, hiustenlähtö (alopecia), ihon punoitus, kuiva iho, kutina, ihon värimuutos, ihon irtoaminen, ihotulehdus, kynsien häiriöt
- nivel- tai raajakipu, rinta- tai selkäkipu
- kuume, raajojen turpoaminen, sairaudentunne
- maksan toimintahäiriöt (todetaan verikokeen avulla) ja suurentunut veren bilirubiinipitoisuus (maksaa erittää bilirubiinia).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 100:sta) ovat:

- veren infektio, virtsatieinfektio, ihon infektio, nenän ja kurkun infektiot, sieni-infektiot (myös suun sieni-infektio), influenssa, maha-suolitulehdus, hampaan märkäpesäke
- kyhmyt ihon alla (rasvakasvain eli lipooma)
- verisolujen, kuten verihiutaleiden, väheneminen, veren oheneminen (todetaan verikokeen avulla)
- allergia
- diabetes (sokeritauti), pienentynyt veren kaliumpitoisuus, aliravitsemus, suurentunut veren

triglyseridipitoisuus

- sekavuustila, paniikkikohtaus, alakuloisuus, vähentynyt sukupuolinen halukkuus
- puhevaikeudet, muistin huononeminen, liikkeiden koordinaatiokyvyn häviäminen, tasapainohäiriöt, pyörtyminen, hermovaurio (neuropatia) ja tuntoaistin häiriöt
- näön sumeneminen tai kahtena näkeminen
- kiertohuimaus, korvakipu
- epäsäännöllinen sydämen syke ja sydämentykytys (sydämen rytmihäiriöt), rintakipu ja sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- syvien laskimoiden tukokset, korkea tai matala verenpaine, kuumat aallot, kylmät raajat, purppuranväriset pilkut ihossa
- laskimotukokset keuhkoissa (keuhkoembolia), keuhkon painuminen kasaan, veren yskiminen, astma, hengästyneisyys rasituksen yhteydessä
- suolitukos, nesteen kertyminen vatsaan, ohut- tai paksusuolitulehdus tai maha- tai ruokatorvitulehdus, alavatsakipu, epämiellyttävä tunne vatsassa, närästys (ruoan takaisinvirtaus mahasta), verta ulosteissa
- keltaisuus (ihon ja silmien muuttuminen kellertäväksi)
- ihon haavat ja rakkulat iholla, auringolle altistumiseen liittyvä ihoreaktio, kämmien punoitus, kasvojen hikoilu tai kipu
- nivelturvotus tai -jäykkyys, luukipu, lihasten heikkous tai jäykkyys
- nesteen kertyminen munuaisiin, tihentynyt virtsaamistarve yöllä, pidätyskyvyttömyys, verta virtsassa, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (munuaisten toimintahäiriön oire)
- poikkeava verenvuoto emättimestä
- turvotus (edeema), vilunväreet ja jäykkyys.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä ihmisellä 1 000:stä) ovat

- kyynelkanavan ahtautuminen tai tukkeutuminen (kyynelkanavan stenoosi)
- maksan vajaatoiminta
- sapen erityksen häiriöön tai estymiseen johtava tulehdus (kolestaattinen hepatiitti)
- erityiset muutokset sydänsähkökäyrässä (QT-ajan piteneminen)
- tiettytyypiset sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia [torsade de pointes] ja sydämen harvalyöntisyys)
- silmätulehdus, josta aiheutuu silmäkipua ja mahdollisesti näkökyvyn häiriöitä
- ihotulehdus, josta aiheutuu immuunijärjestelmäsairauden vuoksi punaisia, hilseileviä läiskiä
- turvotus lähinnä kasvoissa, huulissa, kielessä tai kurkussa, kutina ja ihottuma (angioedeema)

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä yhdellä ihmisellä 10 000:stä) ovat

- vaikea-asteiset ihoreaktiot, kuten ihottuma, haavaumat ja rakkulat ihossa, joihin saattaa liittyä haavoja suussa, nenässä, sukupuolielimissä, käsissä, jalkaterissä ja silmissä (silmiä punoitusta ja turpoamista).

Joitakin näistä haittavaikutuksista esiintyy yleisemmin, kun kapesitabiinia käytetään muiden syöpälääkkeiden kanssa. Muita tässä yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 10:stä) ovat:

- pienentynyt veren natrium-, magnesium- tai kalsiumpitoisuus, suurentunut verensokeripitoisuus
- hermokipu
- korvien soiminen tai suhina (tinnitus), kuulonmenetys
- laskimotulehdus
- hikka, äänen muuttuminen
- suun kipua tai muuttuneet/poikkeavat tunteet suussa, leukakipu
- hikoilu, yöhikoilu
- lihaskouristukset
- virtsaamisvaikeudet, verta tai valkuaisaineita virtsassa
- mustelmat tai reaktiot injektiokohdassa (aiheutuvat samanaikaisesti injektiona annetuista lääkkeistä).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Capecitabine Accordin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset (yksittäispakatut)

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Capecitabine Accord sisältää

- Vaikuttava aine on kapesitabiini.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg kapesitabiinia.
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.
- Muut aineet ovat
 - Tabletin ydin: vedetön laktoosi, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.
 - Tabletin päällyste (150 mg:n tabletit): hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi (E 172), talkki.
 - Tabletin päällyste (300 mg:n tabletit): hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), talkki.
 - Tabletin päällyste (500 mg:n tabletit): hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi (E 172), talkki.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Capecitabine Accord 150 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat vaalean persikanvärisiä, pitkänomaisia, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on 11,4 mm ja leveys 5,3 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”150” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Capecitabine Accord 300 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pitkänomaisia, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on 14,6 mm ja leveys 6,7 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”300” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Capecitabine Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit (tabletit) ovat persikanvärisiä, pitkänomaisia, kaksoiskuperia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on 15,9 mm ja leveys 8,4 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”500” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Capecitabine Accord -valmiste on pakattu läpipainopakkauksiin, joissa on 30, 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia, tai perforoituihin kerta-annosläpipainopakkauksiin, joissa on 30 x 1, 60 x 1 tai 120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espanja

Valmistaja

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Puola

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL /
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Puh: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Puh: +30 210 7488 821

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.