

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine SUN 150 mg kalvopäällysteinen tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg ja kapesitabiinia.

Apuaine(et), jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20,69 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Capecitabine SUN 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia, vaalean persikanvärisiä tabletteja, 11,5 mm x 5,7 mm kalvopäällysteinen tabletti, joissa on merkintä ”150” toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi liitännäishoitona potilaille, joilta on poistettu kirurgisesti luokan III (Dukesin C-luokka) paksusuolisyöpä (ks. kohta 5.1).

Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (ks. kohta 5.1).

Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi ensivaiheen yhdistelmähoitona platinajohdannaisen kanssa potilaille, joilla on edennyt mahasyöpä (ks. kohta 5.1).

Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi 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. Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi myös 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 lääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kaikkia potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin ensimmäisen hoitojakson aikana. Hoito on keskeytettävä, jos tauti etenee tai jos potilas ei enää siedä hoitoa. Normaalin ja alennetun annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiinin 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

Yhdistelmähoidossa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos on 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).

Yhdistelmähoidossa irinotekaanin kanssa suositeltu aloitusannos on 800 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko, kun hoitoon on yhdistetty irinotekaaniansos 200 mg/m² päivänä 1. Bevasitumabin sisällyttäminen yhdistelmähoitoon ei vaikuta kapesitabiinin aloitusannokseen. Kapesitabiinin ja sislplatiinin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi saada esilääkityksenä riittävä nesteytys sekä antiemeettejä ennen sislplatiinin antoa sislplatiinin 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 i.v. -infuusiona joka kolmas viikko. Kapesitabiinin ja doketakselin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi käyttää esilääkityksenä jotakin oraalista kortikosteroidia, kuten deksametasonia, ennen doketakselin antoa. Esilääkityksen annostusohjeet löytyvät doketakselin valmisteyhteenvedosta.

Kapesitabiiniannoksen laskeminen

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

	Annostaso 1250 mg/m ² (2 kertaa vuorokaudessa)				
	Täysi annos 1250 mg/m ²	Tablettien (150 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	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	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

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

Annostasoo 1000 mg/m ² (2 kertaa vuorokaudessa)					
	Täysi annos 1000 mg/m ²	Tablettien (150 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	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

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 hiusten lähtö, poikkeava makuaisti 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:

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>	Annostasoo ylläpidetään	Annostasoo ylläpidetään
<i>Aste II</i>		
- Kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito, kunnes oireet lieviittyvät 0-I-asteisiksi	100 %
- toisen kerran		75 %
- kolmannen kerran		50 %
- neljännen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen
<i>Aste III</i>		
- Kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito, kunnes oireet lieviittyvät 0-I-asteisiksi	75 %
- toisen kerran		50 %
- kolmannen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen

Toksisuusasteet*	Annoksen säätäminen hoitojakson aikana	Annoksen säätäminen seuraavaa hoitojaksoa varten/annos (% alkuannoksesta)
<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 lievittyvät 0-I-asteisiksi	50 %
- toisen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen

* 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)" -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 hoitojakson aikana otetut ylimääräiset laboratoriokokeet 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 lääkkeen annoksen säätäminen kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedojen mukaisesti.

Jos hoitojakson alussa joko kapesitabiinin tai yhdistelmähoidon toisten lääkkeiden antoa on tarpeen lykätä, kaikkien lääkkeiden antoa tulee viivästyttää, kunnes edellytykset kaikkien lääkkeiden aloittamiselle uudestaan ovat olemassa.

Jos hoitava lääkäri ei pidä hoitojakson aikana esiintyviä toksisuusoireita kapesitabiiniin liittyvinä, kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa ja toisen lääkkeen annosta säätää kyseisen valmisteiden valmisteyhteenvedon mukaisesti.

Jos muut lääkkeet on lopetettava pysyvästi, kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa, sitten kun edellytykset kapesitabiinin uudelleen aloittamiselle ovat olemassa.

Tätä ohjetta noudatetaan kaikissa käyttöaiheissa ja kaikilla erityisryhmillä.

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

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

Annoksen säätäminen erityisryhmiä varten:

Maksan vajaatoiminta

Lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta ei ole tarpeeksi tietoa annossuositusten 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 lähtötilanteessa 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. Kapesitabiinihoito 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

Kapesitabiini-monoterapiassa 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 lääkkeiden 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 doketakselin 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-vuotiaille potilaille 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 doketakselin yhdistelmällä käyttäen kapesitabiinin pienennettyä aloitusannosta, voidaan kapesitabiinin annosta asteittain varovaisesti nostaa 1250 mg:aan/m² kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Kapesitabiinia ei ole käytetty pediatriisilla potilailla käyttöaiheissa paksusuolisyöpä, kolorektaalisyöpä, mahasyöpä ja rintasyöpä.

Antotapa

Capecitabine SUN-tabletit niellään veden kera 30 minuutin kuluessa ruokailun jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai fluorourasiilille.
- Potilaat, joille fluoropyrimidiinit ovat aikaisemmin aiheuttaneet vaikeita ja odottamattomia reaktioita.
- Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puute (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys.
- Vaikea leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).
- Sorivudiinin tai sen kemiallisen sukulaisaineen, esim. brivudiinin, käyttö (ks. kohta 4.5).
- Jos vasta-aiheita yhdistelmähoidon lääkkeille on olemassa, kyseistä lääkettä ei saa käyttää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annostusta rajoittavia toksisuusoireita ovat ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, stomatiitti sekä käsi-jalkaoireyhtymä (käsi- 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 veriripuli tai hän on parenteraalisen tukihoitoon 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) nestevajausta 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 (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, tuntehäiriöinä/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 vetistävästä hilseilystä, haavaumina, rakkuloiden puhkeamisena iholla ja vaikeana kipuna, jotka hankaloittavat potilaan elämää, niin ettei hän kykene suoriutumaan jokapäiväisistä toiminnoistaan tai työstään. Jos asteen II tai III käsi-jalkaoireyhtymää ilmenee, on kapesitabiinihoito keskeytettävä, kunnes oireet paranevat tai lieviytyvät 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 dekspanthenoli tehoaa Xeloda-hoitoa saavilla potilailla käsi-jalkaoireyhtymän estohoitona.

Sydäntoksisuus. Fluoropyrimidiinin 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 harvallyöntisyys), 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 kumariinijohdannaisilla. 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 kumariinijohdannaisilla, vastetta antikoagulanttihoitolle (INR tai protrombiiniaika) tulee seurata tiiviisti ja tarvittaessa antikoagulanttiannosta säätää tulosten mukaisesti (ks. kohta 4.5).

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 kapesitabiini-monoterapialla 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:n) puute. 5-fluorourasiilihoitoon on harvoin liittynyt DPD-aktiivisuuden puutokseen liittyvää odottamatonta, vaikea-asteista toksisuutta (esim. stomatiittia, ripulia, neutropeniaa ja hermotoksisuutta). DPD:n pienentyneen pitoisuuden ja 5-fluorourasiilin lisääntyneiden, mahdollisesti kuolemaan johtavien toksisten vaikutusten välistä yhteyttä ei voida siten sulkea pois.

Potilaalle ei saa antaa kapesitabiinihoitoa, jos hänellä tiedetään olevan DPD:n puute (ks. kohta 4.3). Jos kapesitabiinia annetaan potilaalle, jonka DPD:n puutteesta ei tiedetä, seurauksena saattaa ilmaantua hengenvaarallista toksisuutta, joka ilmenee akuuttina yliannostuksena (ks. kohta 4.9). Jos potilaalle ilmaantuu akuuttia vaikeusasteeltaan gradus 2-4 toksisuutta, hoito on keskeytettävä heti ja sitä saa jatkaa vasta, kun havaittu toksisuus häviää. Hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava toksisuuden ilmaantumisen, keston ja vaikeusasteen kliinisen arvion perusteella.

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

Vaikea-asteiset ihoreaktiot: Xeloda voi aiheuttaa vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Xelodan käyttö on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu Xeloda-hoidon aikana vaikea-asteinen ihoreaktio.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutukset muun samanaikaisen lääkityksen kanssa

Sytokromi P-450 2C9 -substraatit: Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei varfariinia lukuun ottamatta ole tehty kapesitabiinin ja muiden CYP2C9-substraattien välillä. Kapesitabiinin ja 2C9-

substraattien (esim. fenytoiinin) yhteiskäytössä on oltava varovainen. Ks. myös yhteisvaikutukset kumariinijohdannaisien antikoagulanttien kanssa jäljempänä ja kohdassa 4.4.

Antikoagulanttihoito kumariinijohdannaisilla: Muutoksia hyytymisparametreissa ja/tai verenvuototaipumuksessa on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet kapesitabiinia ja kumariiniantikoagulanttia (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 kumariiniantikoagulanttia samanaikaisesti käyttävien potilaiden hyytymisparametreja (PT tai INR) on seurattava säännöllisin väliajoin ja antikoagulanttiansiirron 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 yhdistelmätutkimus antoi viitteitä siitä, ettei foliinihapolla olisi merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokinetiikalle. 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 folaattipuutokseen.

Sorivudiini ja sen analogit: Kliinisesti merkittävää interaktiota on kuvattu sorivudiinin ja 5-FU:n välillä. Interaktio on seurausta sorivudiinin dihydropyrimidiinidehydrogenaasia inhiboivasta vaikutuksesta. Tämä interaktio johtaa fluoropyrimidiinien toksisuuden kasvuun ja voi johtaa kuolemaan. Siksi kapesitabiinia ei saa käyttää samanaikaisesti sorivudiinin tai sen kemiallisten sukulaisaineiden, esim. brivudiinin, kanssa (ks. kohta 4.3). Sorivudiinin tai sen kemiallisten sukulaisaineiden, esim. brivudiinin, annostelun päättymisen ja kapesitabiinin annostelun aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko.

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.

Interferoni alfa: Kapesitabiinin MTD oli 2000 mg/m²/vrk, kun sitä käytettiin samanaikaisesti interferoni alfa-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 farmakokineettisiin 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 välttämään raskaaksi tuloa kapesitabiinihoidon aikana. Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi kapesitabiinihoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Luotettavaa ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana.

Raskaus

Kapesitabiinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Kapesitabiinin voidaan kuitenkin olettaa mahdollisesti aiheuttavan haittaa sikiölle raskaudenaikaisessa käytössä. Lisäantymistoksisuustutkimuksissa eläimillä kapesitabiini aiheutti sikiökuolemia ja epämuodostumia. Löydökset ovat odotettuja fluoropyrimidiinijohdannaiselta. Kapesitabiinin käyttö raskauden aikana on kontraindisoitu.

Imetys

Kapesitabiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettävien hiirten maidosta on mitattu huomattavia määriä kapesitabiinia ja sen metaboliitteja. Imetys on siksi lopetettava kapesitabiinihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Tietoja kapesitabiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Keskeisiin kapesitabiinitutkimuksiin otettiin hedelmällisessä iässä olevia naisia ja miehiä vain jos he suostuivat käyttämään jotain luotettavaa ehkäisymenetelmää raskauden estämiseksi 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 syöpätyypissä. Kapesitabiinimonoterapian turvallisuusprofiili on samankaltainen metastasoituneessa rintasyövässä, metastasoituneessa kolorektaalisyövässä ja suolistosyövän liitännäishoidossa. Päättökäytön 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 heikentynyt munuaistoiminta.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on lueteltu kapesitabiinimonoterapiaan liittyvät haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden kapesitabiiniin tutkija on arvioinut mahdolliseksi, todennäköiseksi tai epätodennäköiseksi. Vastaavasti taulukossa 5 on lueteltu kapesitabiiniyhdistelmähoidon haittavaikutukset useissa käyttöaiheissa eri kemoterapiahoidoissa. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kapesitabiinimonoterapia

Taulukossa 4 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 kokonaisesiintyvyyden mukaan yhdistetyssä analyysissä.

Taulukko 4 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>	–	Herpes virusinfektio, nasofaryngiitti, alahengitysteiden tulehdus	Sepsis, virtsatieinfektio, selluliitti, tonsilliitti, faryngiitti, suun kandidaasi, influenssa, gastroenteriitti, sieni-infektio, infektio hampaan abskessi	
<i>Hyvän-ja pahanlaatuiset kasvaimet</i>	–	–	Rasvakasvain	
<i>Veri ja imukudos</i>	–	Neutropenia, anemia	Kuumeinen neutropenia, pansytopenia, granulosytopenia, trombosytopenia, leukopenia, hemolyyttinen anemia, INR-arvon nousu/pidentynyt protrombiiniaika	
<i>Immuunijärjestelmä</i>	–	–	Yliherkkyys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Anoreksia	Dehydraatio, painon lasku	Diabetes, hypokalemia, ruokahalun menetys, 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, parestesia, makuhäiriö	Afasia, muistin huononeminen, ataksia pyörtyminen, tasapainohäiriö, heikentynyt tunto, perifeerinen neuropatia	Toksinen leuko- enkefalopatia (hyvin harvinainen)
<i>Silmät</i>	–	Lisääntynyt kyynelnesteen erityös, sidekalvotulehdus, silmien ärsytys	Alentunut näöntarkkuus, diplopia	Kyynelkanavan ahtauma (harvinainen), sarveiskalvon häiriöt (harvinainen), sarveiskalvo- tulehdus (harvinainen), pisteinen sarveiskalvo- tulehdus (harvinainen)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	–	–	Huimaus, korvasärky	
<i>Sydän</i>	–	–	Epästabiili angina pectoris, angina pectoris, myokardiaalinen iskemia, eteisvärinä, rytmihäiriö, takykardia, sinustakykardia, sydämen tykytys	Kammiovärinä (harvinainen), QT- ajan pidentyminen (harvinainen), kääntyvien kärkeiden 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 välrikarsina</i>	–	Dyspnea, nenäverenvuoto, yskä, rinorrea	Keuhkoembolia, ilmarinta, veriyskä, astma, rasitusdyspnea	
<i>Ruoansulatus- elimistö</i>	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, suutulehdus, vatsakipu	Ruoansulatus- kanavan verenvuoto, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia ilmavaivat, suun kuivuus	Ohutsuolen tukkeuma, nesteen kertyminen vatsaonteloon, enteriitti, gastriitti, dysfagia, alavatsakipu, ruokatorvitulehdus, epämiellyttävä tunne mahassa, ruokatorven ja mahalaukun refluktiauti, paksusuolitulehdus, veriuloste	

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>Maksa ja sappi</i>	–	Hyperbilirubinemia, epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset	Keltaisuus	Maksan toimintahäiriöt (harvinainen), kolestaattinen hepatiitti (harvinainen)
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia	Ihottuma, hiustenlähtö, eryteema, ihon kuivuus, kutina, ihon hyperpigmentaatio, makulaarinen ihottuma, ihon hilseily, ihotulehdus, pigmentaatiohäiriö, kynsiin liittyvät oireet	Rakkulat, ihon haavat, ihottuma, nokkosihottuma, valoherkkyysreaktio, jalkapohjien eryteema, kasvojen turvotus, purppura, säteilyreaktion uusiutuminen	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	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	–	–	Hydronefroosi, virtsanpidätyskyvyttömyys, verivirtsaisuus, yöllinen tihentynyt virtsaamistarve, veren kreatiniiniarvon nousu	
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i>	–	–	Emättimen verenvuoto	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus, voimattomuus	Kuume, perifeerinen edeema, huonovointisuus, ei-sydänperäinen rintakipu	Edeema, vilunväristykset, influenssan tapainen tauti, jäykkyys, kehon lämpötilan nousu	

Kapesitabiiniyhdistelmähoito

Taulukossa 5 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) päätutkimuksissa olevan korkeimman esiintyvyyden perusteella. Taulukossa 5 on lueteltu vain ne haittavaikutukset, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu kapesitabiini-monoterapiassa havaittujen haittojen **lisäksi** (ks. taulukko 4) tai joita on **esiintynyt enemmän** kuin kapesitabiini-monoterapiassa (ks. taulukko 4). Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita raportoitiin kapesitabiiniyhdistelmähoidossa toisen lääkkeen kanssa, ovat yhdenmukaisia kapesitabiini-monoterapiassa tai toisen lääkkeen monoterapiassa (kirjallisuudessa ja/tai kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa) raportoitujen haittavaikutusten kanssa.

Osa haittavaikutuksista on toisen yhdistelmähoidossa käytetyn valmisteen käytön yhteydessä tavallisesti esiintyviä (esimerkiksi perifeerinen sensorinen neuropatia doketakselin tai oksaliplatiinin

kanssa, hypertensio bevasitsumabin kanssa). Kapesitabiinin myötävaikutusta haittavaikutusten ilmenemiseen ei kuitenkaan voida poissulkea.

Taulukko 5 Yhteenvedo haittavaikutuksista, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu kapesitabiinimonoterapiassa havaittujen haittojen **lisäksi** tai joita on **esiintynyt enemmän** kuin kapesitabiinimonoterapiassa

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen <i>Kaikki asteet</i>	Yleinen <i>Kaikki asteet</i>	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Infektiot</i>	–	Herpes zoster, virtsatieinfektio, suun kandidiaasi, ylempien hengitysteiden infektio, riniitti, influenssa, ⁺ infektiot, suuherpes	
<i>Veri ja imukudos</i>	⁺ Neutropenia, ⁺ leukopenia, ⁺ anemia, ⁺ neutropeeninen kuume, tromposytopenia	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, levottomuus	
<i>Hermosto</i>	Parestesia, tuntohäiriö, 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 thromboosi	Punastuminen, hypotensio, hypertensiivinen kriisi, kuumat aallot, laskimotulehdus	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Kurkkukipu, nielun tuntohäiriö	Hikka, nielun ja kurkunpään kipua, dysfonia	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus, dyspepsia	Ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuoto, suun haavaumat, mahakatarri, vatsan distensio, ruokatorven ja mahalaukun refluksitauti, suukipu, nielemishäiriö, peräsuolen verenvuoto, alavatsakipu, suun tuntohäiriö, suun parestesia, suun heikentynyt tunto, vatsavaivat	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen <i>Kaikki asteet</i>	Yleinen <i>Kaikki asteet</i>	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Maksa ja sappi</i>	–	Maksan toimintahäiriö	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Hiustenlähtö, kynsiin liittyvät oireet	Liikahikoilu, punoittava ihottuma, nokkosrokko, yöhikoilu	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu, nivelsärky, kipu raajoissa	Leukakipu, lihasspasmi, trimus, 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 suolistosyövän liitännäishoitoa, metastasoituneen kolorektaalisyövän ja rintasyövän hoitoa koskevat tutkimukset). Vastaavasti esiintyvyys metastasoituneen rintasyövän hoidossa oli 63 % kapesitabiini/doketaksin haarassa. Kapesitabiinin yhdistelmähoidossa (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 kemoterapiahoitoihin useassa eri syöpätyypissä (suolisto-, 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 käsi-jalkaoireyhtymän lisääntyneeseen esiintymisriskiin: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), kumulatiivisen kapesitabiiniannoksen alentaminen (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 (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäys) ja naissukupuoli. Seuraavat kovariaatit alensivat tilastollisesti merkitsevästi alentamaan ripulin esiintymisriskiä: kumulatiivisen kapesitabiiniannoksen alentaminen (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 kapesitabiini-monoterapiaan: kardiomyopatia, sydämen vajaatoiminta, äkkikuolema ja kammiolisälyöntisyys. 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 kapesitabiini-monoterapiaan taulukoissa 4 ja 5 kuvattujen haittavaikutuksien lisäksi. Sen esiintyvyys on alle 0,1 %

Erityisryhmät

Iäkkäät (ks. kohta 4.2)

Kapesitabiini-monoterapian ja kapesitabiini/doksetakselin -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 merkittävästi 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 merkittävästi 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 kapesitabiini-monoterapian turvallisuutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta, 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 hoitojakson 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-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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: antineoplastiset aineet, antimetaboliitit, pyrimidiinianalogit, ATC koodi: L01BC06

Kapesitabiini on ei-sytotoksinen fluoropyrimidiinikarbamaatti, joka suun kautta annettuna toimii sytotoksisen metaboliittinsa, 5-fluorourasiilin (5-FU), esiasteena. Kapesitabiini aktivoituu usean eri entsymaattisen 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 osoittautui 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

Kapesitabiini monoterapia 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 riskisuhteita (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 kuin 5-FU/LV-annostelu 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 paksusuolisyöpäpotilailla, 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 paksusuolisyövässä

Kahdesta identtisestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettut, verrokkiryhmää 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 yhdistelmähoitoon (Mayo-hoito: leukovoriinia i.v. 20 mg/m², jonka jälkeen 425 mg/m² 5-FU-bolus i.v. päivästä 1 päivään 5. Hoito annettiin 28 päivän välein.). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen saajien (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.

Yhdistelmähoito ensilinjan metastaattisessa kolorektaalisyövässä

Tulokset kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmiä 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 potilaista 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 6.

Taulukko 6 Hoitokaaviot tutkimuksessa NO16966 (metastaattinen kolorektaalisyöpä)

	Hoito	Aloitussannos	Annostuskaavio
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² 2 tunnin i.v.- infuusiona	Oksaliplatiini päivänä 1, 2 viikon välein
	Leukovoriini	200 mg/m ² 2 tunnin i.v.- infuusiona	Leukovoriini päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein
	5-fluorourasiili	400 mg/m ² i.v.- boluksena, jonka jälkeen 600 mg/m ² 22 tunnin i.v.-infuusiona	5-fluorourasiili i.v.- boluksena/infuusiona päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein
	Plasebo tai bevasitsumabi	5 mg/kg 30 - 90 minuutin i.v.- infuusiona	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	1000 mg/m ² suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa	Kapesitabiini suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Plasebo tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg 30 - 90 minuttin i.v.- infuusiona	Päivänä 1 ennen XELOX-hoitoa, 3 viikon välein
5-fluorourasiili: i.v.-bolusinjektio 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 7). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 7). 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 analyysistä vuoden jatkoseuranta-ajan jälkeen on esitetty taulukossa 7. Kuitenkaan hoidon aikainen taudista vapaa eloonjäämisanalyysi (PFS) ei vahvistanut yleisen PFS- ja kokonaiselinaika (OS)-analyysien tuloksia: XELOX- ja FOLFOX-4-hoitokausien riskisuhde (HR) oli 1,24 ja 97,5 %:n luottamusväli 1,07 - 1,44. Vaikka herkkyysanalyysit osoittavat hoito-ohjelmien erojen sekä kasvaimen arvioinnin ajoituksen vaikuttavan hoidon aikaiseen PFS-analyysiin, täydellistä selitystä tälle tulokselle ei ole.

Taulukko 7 Tutkimuksessa NO16966 hoidon vähintään samanlaisen tehon (non-inferiority) osoittaneiden analyysien keskeiset tehon tulokset

Esittämien analyysien keskeiset 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)	
Tutkimus-ryhmä	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			
Tutkimus-ryhmä	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 kapesitabiiniin (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 jaksottaista hoitoa (n=410) tai yhdistelmähoitoa (n=410). Potilaat saivat jaksottaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaania (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiiniin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiiniin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmää. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiiniin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaanin (250 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona annetusta kapesitabiiniin (1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiiniin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä. Kaikkia hoitosyklejä annettiin kolmen viikon välein. Intent-to-treat-ryhmän ensilinjan hoidossa taudista vapaan eloonjäämisen mediaani oli kapesitabiini -monoterapian 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 irinotekaaniannoon 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 kapesitabiiniä 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 siirtämisiä myöhempään ajankohtaan, annoksen pienentämisiä ja hoidon keskeyttämisiä.

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin II monikeskustutkimuksesta (AIO KRK 0604) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 120 potilasta satunnaistettiin muunnettuun XELIRI-hoitoon kapesitabiinin, irinotekaaniin 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 kesto aika oli 26,2 kuukautta, ja hoitovasteet esitetään taulukossa 9.

Taulukko 8 Tutkimuksen AIO KRK keskeiset tehon tulokset

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

Eloonjäännin kokonaiskeston mediaani			
ITT	24,4 kuukautta	25,5 kuukautta	0,90
95 %:n luottamusväli	19,3–30,7	21,0–31,0	0,68–1,19
			p = 0,45

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 6. 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 9). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 9). Intent-to-treat-ryhmän seuranta-ajan mediaani oli ensisijaisten analyysien ajankohtana 2,1 vuotta. Myös kuuden kuukauden jatkoseurannan jälkeen tehtyjen analyysien tulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9 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			
Tutkimus-ryhmä	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 päivinä 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). Eloonjäämisajan (kokonaiselinaika) kestoja koskeva riskisuhde oli yhdenmukainen etenemisvapaan elinajan riskisuhteen kanssa (riskisuhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,64 - 1,13). Eloonjäämisajan 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 2 x2 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 yhdistelmähoidossa 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 yhdistelmähoidona. 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 yhdistelmähoido paikallisesti edenneessä tai metastasoituneessa rintasyövässä

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä yhdistelmähoidona 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.-infuusiona joka kolmas viikko) yhdistelmähoidoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon doketakselilla yksinään (100 mg/m² yhden tunnin i.v.-infuusiona joka kolmas viikko). Eloönjäämisäika oli pidempi kapesitabiinin ja doketakselin yhdistelmähoidon 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/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa, jonka jälkeen yhden viikon tauko). Objekttiivinen 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 kapesitabiinin monoterapialla tai kapesitabiinilla yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useassa eri syöpätyypissä (suolisto-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövässä). Kapesitabiinilla hoidettavilla potilailla, joilla esiintyi käsi-oireyhtymä, oli pidempi kokonaiselinaika verrattuna potilaisiin, joille 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 viitelääkevalmiste, joka sisältää kapesitabiiniinvalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa paksusuolisyöpä, kolorektaalisyöpä, mahasyöpä ja rintasyöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kapesitabiinin farmakokinetiikkaa on selvitetty tutkimuksissa annosvälillä $502 - 3514 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$. 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/m^2 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 $AUC_{0-\infty}$ (mikrog x 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 karboksyyliesteraasin vaikutuksesta. Tämä metaboliitti muuttuu edelleen 5'-DFUR:ksi sytidiinideaminaasin vaikutuksesta, jota esiintyy pääasiassa maksassa ja tuumorikudoksissa. Tymiiniifosforylaasi (ThyPase) aktivoi sitten 5'-DFUR:n edelleen. Katalyyttiseen aktivointiin osallistuvia entsyymejä on sekä kasvainkudoksessa

että terveessä kudoksessa, mutta terveessä kudoksessa yleensä vähäisemmässä määrin. Kapesitabiinin asteittainen, entsymaattinen 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 kolorektaalisyöpöpotilaiden 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 (vaihteluvälillä 3,9 ja 59,9, $n = 8$), kun taas terveen kudoksen ja plasman pitoisuuksien suhde oli 8,9 (vaihteluvälillä 3,0:sta 25,8:aan, $n = 8$). Tymiiniinifosforylaasin aktiviteettia mitattiin ja sen havaittiin olevan nelinkertainen primaarisessa kolorektaalituumorissa viereiseen kudokseen verrattuna. Immunohistokemiallisten tutkimusten perusteella tymiiniinifosforylaasia näyttäisi suurimmaksi osaksi esiintyvän kasvainten stroomasoluissa.

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) pilkkoo 5-FU:n edelleen vähemmän toksiseksi dihydro-5-fluorourasiiliksi (FUH₂). Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkaan, 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'-DFUR: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 kapesitabiinina 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 merkittävästi 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 lievästä 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 systeemiselle 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'-DFCR, 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 fertilitetihäiriöitä, 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 selvittämissä 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

Tablettirunko:

talkki (E553b)
vedetön laktoosi
kroskarmelloosinatrium (E468)
hypromelloosi (E464)
mikrokiteinen selluloosa (E460)
magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste:

hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E171)
laktoosimonohydraatille
makrogoli

keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alu/Alu läpipainopakkaus sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi kotelo sisältää 60 kalvopäällysteistä tablettia (kuusi kymmenen tabletin läpipainoliuskaa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/831/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 kesäkuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine SUN 500 mg kalvopäällysteinen tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg ja kapesitabiinia.

Apuaine(et), jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 68,95 mg vedetöntä laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Capecitabine SUN 500 mg kalvopäällysteiset ovat soikeita, kaksoiskuperia, vaalean persikanvärisiä 17,5 mm x 8,7 mm tabletteja, joissa on merkintä ”500” toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi liitännäishoitona potilaille, joilta on poistettu kirurgisesti luokan III (Dukesin C-luokka) paksusuolisyöpä (ks. kohta 5.1).

Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (ks. kohta 5.1).

Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi ensivaiheen yhdistelmähoitona platinajohdannaisen kanssa potilaille, joilla on edennyt mahasyöpä (ks. kohta 5.1).

Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi 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. Kapesitabiini on tarkoitettu käytettäväksi myös 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 lääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kaikkia potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin ensimmäisen hoitojakson aikana. Hoito on keskeytettävä, jos tauti etenee tai jos potilas ei enää siedä hoitoa. Normaalin ja alennetun annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiinin 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

Yhdistelmähoidossa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos on 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).

Yhdistelmähoidossa 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 i.v. -infusiona joka kolmas viikko. Kapesitabiinin ja doketakselin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi käyttää esilääkityksenä jotakin oraalista kortikosteroidia, kuten deksametasonia, ennen doketakselin antoa. Esilääkityksen annostusohjeet löytyvät doketakselin valmisteyhteenvedosta.

Kapesitabiiniannoksen laskeminen

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

	Annostaso 1250 mg/m ² (2 kertaa vuorokaudessa)				
	Täysi annos 1250 mg/m ²	Tablettien (150 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	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	2	3	1450	950
1,53 – 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 – 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 – 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 – 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 – 2,18	2650	1	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	2	5	2150	1450

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

Annostasotaso 1000 mg/m ² (2 kertaa vuorokaudessa)					
	Täysi annos 1000 mg/m ²	Tablettien (150 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	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27 – 1,38	1300	2	2	1000	600
1,39 – 1,52	1450	3	2	1100	750
1,53 – 1,66	1600	4	2	1200	800
1,67 – 1,78	1750	5	2	1300	800
1,79 – 1,92	1800	2	3	1400	900
1,93 – 2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07 – 2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

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 hiusten lähtö, poikkeava makuaisti 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:

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>	Annostasotaso ylläpidetään	Annostasotaso 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	Ei oleellinen
<i>Aste III</i>		
- Kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito, kunnes oireet lieviytyvät 0-I-asteisiksi	75 %
- toisen kerran		50 %

Toksisuusasteet*	Annoksen säätäminen hoitojakson aikana	Annoksen säätäminen seuraavaa hoitojaksoa varten / annos (% alkuannoksesta)
- kolmannen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen
<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 lievittyvät 0-I-asteisiksi	50 %
- toisen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen

* Luokitukseksi 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)" -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 hoitojakson aikana otetut ylimääräiset laboratoriokokeet 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 lääkkeen annoksen säätäminen kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetojen mukaisesti.

Jos hoitojakson alussa joko kapesitabiinin tai yhdistelmähoidon toisten lääkkeiden antoa on tarpeen lykätä, kaikkien lääkkeiden antoa tulee viivästyttää, kunnes edellytykset kaikkien lääkkeiden aloittamiselle uudestaan ovat olemassa.

Jos hoitava lääkäri ei pidä hoitojakson aikana esiintyviä toksisuusoireita kapesitabiiniin liittyvinä, kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa ja toisen lääkkeen annosta säätää kyseisen valmisteen valmisteyhteenveton mukaisesti.

Jos muut lääkkeet on lopetettava pysyvästi, kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa, sitten kun edellytykset kapesitabiinin uudelleen aloittamiselle ovat olemassa.

Tätä ohjetta noudatetaan kaikissa käyttöaiheissa ja kaikilla erityisryhmillä.

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

Kapesitabiiniannoksen säätäminen, jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä jatkuvana hoitona muiden lääkkeiden kanssa, tulisi tehdä taulukon 3 mukaisesti ja yhdistelmähoidossa käytettyjen lääkkeiden annosten säätäminen kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetojen 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 lähtötilanteessa 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. Kapesitabiinihoito 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 lääkkeiden 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 doketaksin 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-vuotiaille potilaille 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 doketaksin yhdistelmällä käyttäen kapesitabiinin pienennettyä aloitusannosta, voidaan kapesitabiinin annosta asteittain varovaisesti nostaa 1250 mg:aan/m² kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Kapesitabiinia ei ole käytetty pediatrisilla potilailla käyttöaiheissa paksusuolisyöpä, kolorektaalisyöpä, mahasyöpä ja rintasyöpä.

Antotapa

Capecitabine SUN-tabletit niellään veden kera 30 minuutin kuluessa ruokailun jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys kapesitabiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai fluorourasiilille.
- Potilaat, joille fluoropyrimidiinit ovat aikaisemmin aiheuttaneet vaikeita ja odottamattomia reaktioita.
- Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puute (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys.
- Vaikea leukopenia, neutropenia tai trombositopenia.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min).
- Sorivudiinin tai sen kemiallisen sukulaisaineen, esim. brivudiinin, käyttö (ks. kohta 4.5).
- Jos vasta-aiheita yhdistelmähoidon lääkkeille on olemassa, kyseistä lääkettä ei saa käyttää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annostusta rajoittavia toksisuusoireita ovat ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, stomatiitti sekä käsi-jalkaoireyhtymä (käsi- 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 veriripuli 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) nestevajausta 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 (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, tuntehäiriöinä/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 vetistävästä hilseilystä, haavaumina, rakkuloiden puhkeamisena iholla ja vaikeana kipuna, jotka hankaloittavat potilaan elämää, niin ettei hän kykene suoriutumaan jokapäiväisistä toiminnoistaan tai työstään. Jos asteen II tai III käsi-jalkaoireyhtymää ilmenee, on kapesitabiinihoito keskeytettävä, kunnes oireet paranevat tai lieviytyvät 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 dekspanthenoli tehoaa Xeloda-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 harvavyöntisyys), 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 kumariinijohdannaisilla. 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 kumariinijohdannaisilla, vastetta antikoagulanttihoidolle (INR tai protrombiiniaika) tulee seurata tiiviisti ja tarvittaessa antikoagulanttiannosta säätää tulosten mukaisesti (ks. kohta 4.5).

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 lääkähoidon 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 kapesitabiini-monoterapialla 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:n) puute. 5-fluorourasiilihoitoon on harvoin liittynyt DPD-aktiivisuuden puutokseen liittyvää odottamatonta, vaikea-asteista toksisuutta (esim. stomatiittia, ripulia, neutropeniaa ja hermotoksisuutta). DPD:n pienentyneen pitoisuuden ja 5-fluorourasiilin lisääntyneiden, mahdollisesti kuolemaan johtavien toksisten vaikutusten välistä yhteyttä ei voida siten sulkea pois.

Potilaalle ei saa antaa kapesitabiinihoitoa, jos hänellä tiedetään olevan DPD:n puute (ks. kohta 4.3). Jos kapesitabiinia annetaan potilaalle, jonka DPD:n puutteesta ei tiedetä, seurauksena saattaa ilmaantua hengenvaarallista toksisuutta, joka ilmenee akuuttina yliannostuksena (ks. kohta 4.9). Jos potilaalle ilmaantuu akuuttia vaikeusasteeltaan gradus 2-4 toksisuutta, hoito on keskeytettävä heti ja sitä saa jatkaa vasta, kun havaittu toksisuus häviää. Hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava toksisuuden ilmaantumisen, keston ja vaikeusasteen kliinisen arvion perusteella.

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

Vaikea-asteiset ihoreaktiot: Xeloda voi aiheuttaa vaikea-asteisia ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Xelodan käyttö on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu Xeloda-hoidon aikana vaikea-asteinen ihoreaktio.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutukset muun samanaikaisen lääkityksen kanssa

Sytokromi P-450 2C9 -substraatit: Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei varfariinia lukuun ottamatta ole tehty kapesitabiinin ja muiden CYP2C9-substraattien välillä. Kapesitabiinin ja 2C9-

substraattien (esim. fenytoiinin) yhteiskäytössä on oltava varovainen. Ks. myös yhteisvaikutukset kumariinijohdannaisien antikoagulanttien kanssa jäljempänä ja kohdassa 4.4.

Antikoagulanttihoito kumariinijohdannaisilla: Muutoksia hyytymisparametreissa ja/tai verenvuototaipumuksessa on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet kapesitabiinia ja kumariiniantikoagulanttia (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 kumariiniantikoagulanttia samanaikaisesti käyttävien potilaiden hyytymisparametreja (PT tai INR) on seurattava säännöllisin väliajoin ja antikoagulanttiansiinä 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 yhdistelmätutkimus antoi viitteitä siitä, ettei foliinihapolla olisi merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokinetiikalle. Foliinihapolla on kuitenkin merkitystä kapesitabiinin farmakodynamiikalle ja foliinihappo saattaa lisätä 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 folaattipuutokseen.

Sorivudiini ja sen analogit: Kliinisesti merkittävää interaktiota on kuvattu sorivudiinin ja 5-FU:n välillä. Interaktio on seurausta sorivudiinin dihydropyrimidiinidehydrogenaasia inhiboivasta vaikutuksesta. Tämä interaktio johtaa fluoropyrimidiinien toksisuuden kasvuun ja voi johtaa kuolemaan. Siksi kapesitabiinia ei saa käyttää samanaikaisesti sorivudiinin tai sen kemiallisten sukulaisaineiden, esim. brivudiinin, kanssa (ks. kohta 4.3). Sorivudiinin tai sen kemiallisten sukulaisaineiden, esim. brivudiinin, annostelun päättymisen ja kapesitabiinin annostelun aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko.

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.

Interferoni alfa: Kapesitabiinin MTD oli 2000 mg/m²/vrk, kun sitä käytettiin samanaikaisesti interferoni alfa-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 bevasitumabin kanssa.

Bevasitumabi: Bevasitumabilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokineettisiin 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 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/miesten ja naisten ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa kapesitabiinihoidon aikana. Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi kapesitabiinihoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Luotettavaa ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana.

Raskaus

Kapesitabiinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Kapesitabiinin voidaan kuitenkin olettaa mahdollisesti aiheuttavan haittaa sikiölle raskaudenaikaisessa käytössä. Lisäantymistoksisuustutkimuksissa eläimillä kapesitabiini aiheutti sikiökuolemia ja epämuodostumia. Löydökset ovat odotettuja fluoropyrimidiini johdannaiselta. Kapesitabiinin käyttö raskauden aikana on kontraindisoitu.

Imetys

Kapesitabiinin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Imettävien hiirten maidosta on mitattu huomattavia määriä kapesitabiinia ja sen metaboliitteja. Imetys on siksi lopetettava kapesitabiinihoidon ajaksi.

Fertilitteetti

Tietoja kapesitabiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Keskeisiin kapesitabiinitutkimuksiin otettiin hedelmällisessä iässä olevia naisia ja miehiä vain jos he suostuivat käyttämään jotain luotettavaa ehkäisymenetelmää raskauden estämiseksi 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 syöpätyypissä. Kapesitabiinimonoterapian turvallisuusprofiili on samankaltainen metastasoituneessa rintasyövässä, metastasoituneessa kolorektaalisyövässä ja suolistosyövän liitännäishoidossa. Päättökäytön 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 heikentynyt munuaistoiminta.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on lueteltu kapesitabiinimonoterapiaan liittyvät haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden kapesitabiiniin tutkija on arvioinut mahdolliseksi, todennäköiseksi tai epätodennäköiseksi. Vastaavasti taulukossa 5 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 ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kapesitabiinimonoterapia

Taulukossa 4 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 kokonaisesiintyvyyden mukaan yhdistetyssä analyysissä.

Taulukko 4 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>	–	Herpes virusinfektio, nasofaryngiitti, alahengitysteiden tulehdus	Sepsis, virtsatieinfektio, selluliitti, tonsilliitti, faryngiitti, suun kandidaasi, influenssa, gastroenteriitti, sieni-infektio, infektio, hampaan abskessi	
<i>Hyvän-ja pahanlaatuiset kasvaimet</i>	–	–	Rasvakasvain	
<i>Veri ja imukudos</i>	–	Neutropenia, anemia	Kuumeinen neutropenia, pansytopenia, granulosytopenia, trombosytopenia, leukopenia, hemolyyttinen anemia, INR-arvon nousu/pidentynyt protrombiiniaika	
<i>Immuunijärjestelmä</i>	–	–	Yliherkkyys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Anoreksia	Dehydraatio, painon lasku	Diabetes, hypokalemia, ruokahalun menetys, aliravitseminen, 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, parestesia, makuhäiriö	Afasia, muistin huononeminen, ataksia, pyörtäminen, tasapainohäiriö, heikentynyt tunto, 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), sarveiskalvo- tulehdus (harvinainen), pisteinen sarveiskalvo- tulehdus (harvinainen)
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	–	–	Huimaus, korvasärky	
<i>Sydän</i>	–	–	Epästabiili angina pectoris, angina pectoris, myokardiaalinen iskemia, 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 välrikarsina</i>	–	Dyspnea, nenäverenvuoto, yskä, rinorrea	Keuhkoembolia, ilmarinta, veriyskä, astma, rasisdyspnea	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, suutulehdus, vatsakipu	Ruoansulatuskanavan verenvuoto, ummetus, ylävatsakipu, dyspepsia, ilmavaivat, suun kuivuus	Ohutsuolen tukkeuma, nesteen kertyminen vatsaonteloon, enteriitti, gastriitti, dysfagia, alavatsakipu, ruokatorvitulehdus, epämiellyttävä tunne mahassa, ruokatorven ja mahalaukun	

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)
			refluksitauti, paksusuolitulehdus, 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 erytrodysestesia	Ihottuma, hiustenlähtö, eryteema, ihon kuivuus, kutina, ihon hyperpigmentaatio, makulaarinen ihottuma, ihon hilseily, ihotulehdus, pigmentaatiohäiriö, kynsiin liittyvät oireet	Rakkulat, ihon haavat, ihottuma, nokkosihottuma, valoherkkyysreaktio, jalkapohjien eryteema, kasvojen turvotus, purppura, säteilyreaktion uusiutuminen	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	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	–	–	Hydronefroosi, virtsanpidätyskyvyttö- myys, verivirtsaisuus, yöllinen tihentynyt virtsaamistarve, veren kreatiniiniarvon nousu	
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i>	–	–	Emättimen verenvuoto	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus, voimattomuus	Kuume, perifeerinen edeema, huonovointisuus, ei-sydänperäinen rintakipu	Edeema, vilunväristykset, influenssan tapainen tauti, jäykkyys, kehon lämpötilan nousu	

Kapesitabiiniyhdistelmähoito

Taulukossa 5 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) päätutkimuksissa olevan korkeimman esiintyvyyden perusteella. Taulukossa 5 on lueteltu vain ne haittavaikutukset, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu kapesitabiinimonoterapiassa havaittujen haittojen **lisäksi** (ks. taulukko 4) tai joita on **esiintynyt enemmän** kuin kapesitabiinimonoterapiassa (ks. taulukko 4). Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita raportoitiin kapesitabiiniyhdistelmähoidossa toisen lääkkeen kanssa, ovat yhdenmukaisia kapesitabiinimonoterapiassa tai toisen lääkkeen monoterapiassa (kirjallisuudessa ja/tai kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa) raportoitujen haittavaikutusten kanssa.

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

Taulukko 5 Yhteenveto haittavaikutuksista, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu kapesitabiinimonoterapiassa havaittujen haittojen **lisäksi** tai joita on **esiintynyt enemmän** kuin kapesitabiinimonoterapiassa

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen <i>Kaikki asteet</i>	Yleinen <i>Kaikki asteet</i>	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Infektiot</i>	–	Herpes zoster, virtsatieinfektio, suun kandidaasi, ylempien hengitysteiden infektio, riniitti, influenssa, *infektiot, suuherpes	
<i>Veri ja imukudos</i>	+Neutropenia, +leukopenia, +anemia, +neutropeeninen kuume, tromposytopenia	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, levottomuus	
<i>Hermosto</i>	Parestesia, tuntohäiriö, 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,	Punastuminen, hypotensio, hypertensiivinen kriisi, kuumat aallot, laskimotulehdus	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen <i>Kaikki asteet</i>	Yleinen <i>Kaikki asteet</i>	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
	+embolia ja thromboosi		
<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 tuntohäiriö, suun parestesia, suun heikentynyt tunto, vatsavaivat	
<i>Maksa ja sappi</i>	–	Maksan toimintahäiriö	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Hiustenlähtö, kynsiin liittyvät oireet	Liikahikoilu, punoittava ihottuma, nokkosrokko, yöhikoilu	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Lihaskipu, nivelsärky, kipu raajoissa	Leukakipu, lihasspasmii, trimus, 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, injektio- kohdan reaktiot, infuusiokohdan kipu, injektio- kohdan 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 suolistosyövän liittämissä hoitoa, metastasoituneen kolorektaalisyövän ja rintasyövän hoitoa koskevat tutkimukset). Vastaavasti esiintyvyys metastasoituneen rintasyövän hoidossa oli 63 % kapesitabiini/doketakselin haarassa. Kapesitabiinin yhdistelmähoitoissa (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 kemoterapiahoitoihin useassa eri syöpätyypissä (suolisto-, 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 käsi-jalkaoireyhtymän lisääntyneeseen esiintymisriskiin: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), kumulatiivisen kapesitabiiniannoksen alentaminen (0,1 kg*), lisääntynyt suhteellinen annosintensiteetti ensimmäisen 6 viikon aikana, hoitoajan pidentäminen tutkimuksessa (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 (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäys) ja naissukupuoli. Seuraavat kovariaatit alensivat tilastollisesti merkitsevästi alentamaan ripulin esiintymisriskiä: kumulatiivisen kapesitabiiniannoksen alentaminen (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 kammiolisälyöntisyys. 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 %

Eriyisryhmät

Iäkkäät (ks. kohta 4.2)

Kapesitabiinimonoterapian ja kapesitabiini/doksetaxelin -yhdistelmähoidon turvallisuustietojen analyysi osoitti, että hoitoon liittyviä asteiden 3 ja 4 sekä vakavia haittavaikutuksia esiintyi yli 60-vuotiailla enemmän kuin alle 60-vuotiailla. Kapesitabiini/doksetaxeli -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 merkittävästi 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 merkittävästi 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 lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta, 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 terapeutiset ja elintoimintoja tukevat hoidot, joiden tavoitteena on kliinisten oireiden korjaaminen sekä niistä aiheutuvien mahdollisten komplikaatioiden ennaltaehkäisy.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, antimetaboliitit, pyrimidiinianalogit, 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 osoittautui 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 deoksiribonukleinihapon (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 kuin 5-FU/LV-annostelu 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 liittäenäishoitona paksusuolisyövässä

Yhden satunnaistetun, kontrolloidun, faasi III monikeskustutkimuksen tulokset tukevat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin (XELOX) yhdistelmän käyttöä liittäenäishoitona paksusuolisyöpäpotilailla, 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 paksusuolisyövässä

Kahdesta identtisestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistetut, verrokkiryhmää 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 yhdistelmähoitoon (Mayo-hoito: leukovoriinia i.v. 20 mg/m², jonka jälkeen 425 mg/m² 5-FU-bolus i.v. 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). Eloonsaamisen ajan mediaani oli 392 päivää (kapesitabiini) ja 391 päivää (Mayo-hoito). Tällä hetkellä ei ole saatavilla tuloksia tutkimuksista, joissa kapesitabiinimonoterapiaa kolorektaalisyövässä olisi verrattu ensivaiheen yhdistelmähoitoihin.

Yhdistelmähoito ensilinjan metastaattisessa kolorektaalisyövässä

Tulokset kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmiä 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 potilaista 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 6.

Taulukko 6 Hoitokaaviot tutkimuksessa NO16966 (metastaattinen kolorektaalisyöpä)

	Hoito	Aloitussannos	Annostuskaavio
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² 2 tunnin i.v.- infuusiona	Oksaliplatiini päivänä 1, 2 viikon välein
	Leukovoriini	200 mg/m ² 2 tunnin i.v.- infuusiona	Leukovoriini päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein
	5-fluorourasiili	400 mg/m ² i.v.- boluksena, jonka jälkeen 600 mg/m ² 22 tunnin i.v.-infuusiona	5-fluorourasiili i.v.- boluksena/infuusiona päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein
	Plasebo tai bevasitsumabi	5 mg/kg 30 - 90 minuutin i.v.- infuusiona	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	1000 mg/m ² suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa	Kapesitabiini suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Plasebo tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg 30 - 90 minuttin i.v.- infuusiona	Päivänä 1 ennen XELOX-hoitoa, 3 viikon välein
5-fluorourasiili: i.v.-bolusinjektio 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 7). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 7). 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 analyysistä vuoden jatkoseuranta-ajan jälkeen on esitetty taulukossa 7. Kuitenkaan hoidon aikainen taudista vapaa eloonjäämisanalyysi (PFS) ei vahvistanut yleisen PFS- ja kokonaiselinaika (OS)-analyysien tuloksia: XELOX- ja FOLFOX-4-hoitokausien riskisuhde (HR) oli 1,24 ja 97,5 %:n luottamusväli 1,07, 1,44. Vaikka herkkyysanalyysit osoittavat hoito-ohjelmien erojen sekä kasvaimen arvioinnin ajoituksen vaikuttavan hoidon aikaiseen PFS-analyysiin, täydellistä selitystä tälle tulokselle ei ole.

Taulukko 7 Tutkimuksessa NO16966 hoidon vähintään samanlaisen tehon (non-inferiority) osoittaneiden analyysien keskeiset tehon tulokset

Esikatselun analyysin keskeiset 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)	
Tutkimus-ryhmä	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			
Tutkimus-ryhmä	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 jaksottaista hoitoa (n=410) tai yhdistelmähoitoa (n=410). Potilaat saivat jaksottaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaania (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 + irinotekaanin – yhdistelmään (FOLFIRI) metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. XELIRI-hoito koostui kapesitabiinista 1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen viikon hoitosyklin päivinä 1–14 yhdistettynä irinotekaaniannoon 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 kapesitabiiniä 1000 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m^2 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 siirtämisä myöhempään ajankohtaan, annoksen pienentämisä ja hoidon keskeyttämisä.

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin II monikeskustutkimuksesta (AIO KRK 0604) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m^2 kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 120 potilasta satunnaistettiin muunnettuun XELIRI-hoitoon kapesitabiinin, irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 800 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko, irinotekaani 200 mg/m^2 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitsumabi $7,5 \text{ mg/kg}$ 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 127 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 1000 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko, oksaliplatiini 130 mg/m^2 kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitsumabi $7,5 \text{ mg/kg}$ 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Tutkittavan potilasjoukon seurannan keskimääräinen kesto aika oli 26,2 kuukautta, ja hoitovasteet esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8

Tutkimuksen AIO KRK keskeiset tehon tulokset

	<i>XELOX + bevasitsumabi</i> <i>(ITT: N=127)</i>	<i>Muunnettu XELIRI+ bevasitsumabi</i> <i>(ITT: N= 120)</i>	<i>Riskisuhde</i> <i>95 %:n luottamusväli</i> <i>p-arvo</i>
<i>Taudista vapaa eloonjääminen 6 kuukauden jälkeen</i>			
<i>ITT</i> <i>95 %:n luottamusväli</i>	<i>76 %</i> <i>69–84 %</i>	<i>84 %</i> <i>77–90 %</i>	<i>-</i>
<i>Taudista vapaan eloonjäämisen kestoajan mediaani</i>			
<i>ITT</i> <i>95 %:n luottamusväli</i>	<i>10,4 kuukautta</i> <i>9,0–12,0</i>	<i>12,1 kuukautta</i> <i>10,8–13,2</i>	<i>0,93</i> <i>0,82–1,07</i> <i>p = 0,30</i>
<i>Eloojäännin kokonaiskeston mediaani</i>			
<i>ITT</i> <i>95 %:n luottamusväli</i>	<i>24,4 kuukautta</i> <i>19,3–30,7</i>	<i>25,5 kuukautta</i> <i>21,0–31,0</i>	<i>0,90</i> <i>0,68–1,19</i> <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 6. 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 9). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 9). Intent-to-treat-ryhmän seuranta-ajan mediaani oli ensisijaisten analyysien ajankohtana 2,1 vuotta. Myös kuuden kuukauden jatkoseurannan jälkeen tehtyjen analyysien tulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9 Tutkimuksessa NO16967 hoidon vähintään samanlaisen tehon (non-inferiority) osoittaneiden analyysien keskeiset tehon tulokset

Esotutkimuksen analyysin keskeiset 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			
Tutkimus-ryhmä	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). Eloönjäämisajan (kokonaiselinaika) kestoa koskeva riskisuhde oli yhdenmukainen etenemisvapaan elinajan riskisuhteen kanssa (riskisuhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,64 - 1,13). Eloönjäämisajan 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 2 x2 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 yhdistelmähoidossa 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). Eloonsäämisaika oli pidempi kapesitabiinin ja doketakselin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä (p = 0,0126). Eloonsäämisajan 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. Eloonsäämisajan mediaani oli 384 ja 373 päivää.

Kaikki käyttöaiheet

Meta-analyysi perustuu 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu yli 4700 potilasta joko kapesitabiinin monoterapialla tai kapesitabiinilla yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useassa eri syöpätyypissä (suolisto-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövässä). Kapesitabiinilla hoidettavilla potilailla, joilla esiintyi käsi-oireyhtymä, oli pidempi kokonaiselinaika verrattuna potilaisiin, joille 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 viitelääkevalmiste, joka sisältää kapesitabiinivalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa paksusuolisyöpä, kolorektaalisyöpä, mahasyöpä ja rintasyöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen 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/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 $AUC_{0-\infty}$ (mikrog x 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 karboksyyliesteri- ja esteraasien vaikutuksesta. Tämä metaboliitti muuttuu edelleen 5'-DFUR:ksi sytidiinideaminaasin vaikutuksesta, jota esiintyy pääasiassa maksassa ja tuumorikudoksissa. Tymidiinifosforylaasi (ThyPase) aktivoi sitten 5'-DFUR:n edelleen. Katalyyttiseen aktivointiin osallistuvia entsyymejä on sekä kasvainkudoksessa että terveessä kudoksessa, mutta terveessä kudoksessa yleensä vähäisemmässä määrin. Kapesitabiinin asteittainen, entsyymaattinen 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 (FUH_2). Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkkaan, 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 kapesitabiinina virtsaan.

Yhdistelmähoito

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Kapesitabiinihoitoa (1250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa) saaneiden 505 kolorektaalisyöpäpotilaan tuloksista tehtiin farmakokineettinen populaatioanalyysi. Potilaan sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo tai puuttuminen lähtötilanteessa, Karnofskyn toimintakykyluokka, kokonaisbilirubiini, seerumin albumiini, ASAT tai ALAT eivät vaikuttaneet merkittävästi 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 syöpäpotilailla, 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 syöpäpotilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ei nähty viitteitä siitä, että kreatiniinipuhdistumalla olisi vaikutusta muuttumattoman lääkeaineen tai 5-FU:n farmakokinetiikkaan. Kreatiniinipuhdistumalla havaittiin olevan merkitystä systeemiselle 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 fluoropirimidiineille 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 fertilitetihäiriöitä, 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

Tablettirunko:

talkki (E553b)
vedetön laktoosi
kroskarmelloosinatrium (E468)
hypromelloosi (E464)
mikrokiteinen selluloosa (E460)
magnesiumstearaatti(E572)

Kalvopäällyste:

hypromelloosi (E464)
titaanidioksidi (E171)
laktoosimonohydraatille
makrogoli
keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alu/Alu läpipainopakkaus sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi kotelo sisältää 120 kalvopäällysteistä tablettia (12 kymmenen tabletin läpipainoliuskaa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/831/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 kesäkuu 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA**
- 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 VASTAAVA(T) VALMISTAJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET>

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana tästä lääkevalmisteesta ei tarvitse toimittaa määräaikaisia turvallisuuskatsauksia. Myyntiluvan haltijan on kuitenkin toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset tästä lääkevalmisteesta, jos valmiste sisältyy unionin viitepäivien luetteloon (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)**

Ei sovelleta.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

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

Capecitabine SUN 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällystetty tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös vedetöntä laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 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**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/831/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Capecitabine SUN 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine SUN 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Capecitabine SUN 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällystetty tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös vedetöntä laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 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**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/831/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Capecitabine SUN 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine SUN 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Capecitabine SUN 150 mg kalvopäällysteiset tabletit kapesitabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, 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 SUN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Capecitabine SUN -valmistetta
3. Miten Capecitabine SUN -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Capecitabine SUN -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Capecitabine SUN on ja mihin sitä käytetään

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

Capecitabine SUN -valmistetta käytetään paksu- tai peräsuolisyövän, maha- tai rintasyövän hoitoon. Lisäksi Capecitabine SUN käytetään estämään paksusuolisyövän uusiutumista sen jälkeen, kun kasvain on ensin poistettu kokonaan leikkauksen avulla.

Capecitabine SUN -valmistetta voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Capecitabine SUN -valmistetta

Älä ota Capecitabine SUN -valmistetta

- jos olet allerginen kapesitabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kerro lääkärille, jos tiedät olevasi allerginen kapesitabiinille,
- jos aiemmin olet saanut vakavan reaktion fluoropyrimidiinien (syöpälääkeryhmä, johon kuuluu esim. fluorourasiili) käytön yhteydessä,
- jos olet raskaana tai imetät,
- jos sinulla on liian pieni veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrä (leukopenia, neutropenia tai trombositopenia),
- jos sinulla on vaikea maksa- tai munuaisvaiva,
- jos sinulla on tiedossa oleva dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymin (DPD:n) puute, joka liittyy urasiili- ja tymiiniaineenvaihduntaan tai,

- jos saat tai olet viimeksi kuluneiden neljän viikon aikana saanut brivudiinia, sorivudiinia tai muita samaan lääkeryhmään kuuluvaa lääkettä osana *Herpes zoster* -infektion (vesirokko tai vyöruusu) hoito-ohjelmaa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Capecitabine SUN -valmistetta, jos sinulla

- on jokin maksa- tai munuaissairaus,
- on tai on ollut sydänvaivoja (esim. epäsäännölliset sydämen lyönnit tai rinta-, leuka- ja selkäkipuja, jotka aiheutuvat fyysisestä rasituksesta ja liittyvät ongelmiin sydämen verenkierrossa),
- on jokin aivosairaus (esim. aivoihin levinnyt syöpä tai hermovaurio (neuropatia),
- on kalsiumin epätasapaino (todetaan verikokeiden avulla),
- on diabetes,
- on ripuli,
- ja juoma ei pysy vatsassasi vaikean pahoinvoinnin ja oksentelun takia
- on nestevaje tai saat sellaisen,
- elimistön ionien epätasapaino (elektrolyyttihäiriö, todetaan laboratoriokokeiden avulla)
- on aiemmin ollut silmävaivoja, koska silmiäsi saattaa olla tarpeen seurata tehostetusti
- on vaikea ihoreaktio.

DPD:n puute: DPD:n puute on harvinainen synnynnäinen sairaus, johon ei yleensä liity terveysongelmia, paitsi tiettyjen lääkkeiden käytön yhteydessä. Jos sinulla on DPD:n puute, josta ei tiedetä, ja otat Capecitabine SUN -tabletteja, kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainitut haittavaikutukset voivat ilmaantua vaikeaa-asteisina. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos olet huolestunut haittavaikutuksista tai jos huomaat jonkin sellaisen haittavaikutuksen, jota ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Capecitabine SUN ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille. Älä anna Capecitabine SUN -valmistetta lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Capecitabine SUN

Ennen kuin aloitat tämän lääkehoidon, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä (myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt). Tämä on erittäin tärkeää, sillä useamman kuin yhden lääkkeen samanaikainen käyttö voi voimistaa tai heikentää muiden lääkkeiden vaikutuksia. Sinun on syytä erityiseen varovaisuuteen, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- kihtilääkkeet (allopurinoli),
- verta ohentavat lääkevalmisteet (kumariini, varfariini),
- tietyt viruslääkkeet (sorivudiini ja brivudiini),
- kouristuskohotausten vapinan hoitoon tarkoitetut lääkkeet (fenytoiini),
- lääke syövän hoitoon (interferoni alfa) tai,
- sädehoito ja tietyt syöpälääkkeet (foliinihappo, oksaliplatiini, bevasitumabi, sisplatiinia, irinotekaania)
- foolihapon puutoksen hoitoon käytettyjä lääkkeitä.

Capecitabine SUN ruuan ja juoman kanssa

Ota Capecitabine SUN -lääkkeesi viimeistään 30 minuuttia aterian jälkeen.

Raskaus ja imetys

Ennen hoidon aloittamista sinun on kerrottava lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana, tai jos suunnittelet raskautta. Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, et saa käyttää Capecitabine SUN.

Potilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä Capecitabine SUN -hoidon aikana.

Et myöskään saa imettää, jos käytät Capecitabine SUN-valmistetta.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Capecitabine SUN saattaa aiheuttaa huimausta, pahoinvointia tai väsymystä. Näin ollen on mahdollista, että Capecitabine SUN voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Älä aja autoa, jos sinua huimaa, voit pahoin tai tunnet itsesi väsyneeksi lääkkeenoton jälkeen.

Capecitabine SUN sisältää laktoosia

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

3. Miten Capecitabine SUN käytetään -valmistetta

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

Kapesitabiinin tulee olla syöpälääkkeistä kokemusta omaavan lääkärin määräämä.

Capecitabine SUN-tabletit on **nieltävä kokonaisina veden kera ja viimeistään 30 minuutin kuluttua aterian jälkeen.**

Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen ja annosvälin. Capecitabine SUN -annos määräytyy kehosi pinta-alan mukaan. Pinta-alan laskemista varten tarvitaan sekä pituus- että painotietosi. Tavallinen annos aikuisille on 1 250 mg per neliömetri kehon pinta-alaa (m²) kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja illalla). Kaksi annosteluesimerkkiä: Jos henkilön paino on 64 kg ja pituus 1,64 m, kehon pinta-ala on 1,7 m². Tällaisen henkilön tulee ottaa neljä 500 mg:n ja yksi 150 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos paino on 80 kg ja pituus 1,80 m, henkilön kehon pinta-ala on puolestaan 2,00 m². Tässä tapauksessa hänen tulee ottaa viisi 500 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Capecitabine SUN tabletteja otetaan yleensä 14 vuorokauden ajan, jota seuraa 7 päivän tauko (ilman tabletteja). Yksi tällainen 21 vuorokauden jakso muodostaa yhden hoitojakson.

Kun tätä lääkettä käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, tavanomainen annos aikuisille saattaa olla vähemmän kuin 1 250 mg per neliömetri kehon pinta-alaa (m²). Lisäksi tablettien ottoajanjaksot voivat poiketa edellä mainitusta (esim. jatkuvasti joka päivä ilman taukoja).

Lääkäri tulee kertomaan sinulle, minkä suuruisen annoksen sinun tulee ottaa, milloin sinun tulee ottaa annoksesi, ja miten pitkään hoitosi kestää.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle sellaisen annoksen, joka vaatii sekä 150 mg:n että 500 mg:n tablettien ottamista joka antokerralla.

- Ota tabletit **aamuin illoin** lääkärin antamien ohjeiden mukaan.
- Ota tabletit **viimeistään 30 minuutin kuluttua aterian päättymisestä** (aamiainen ja päivällinen).
- On tärkeää, että otat kaikki lääkärin sinulle määräämät annokset.

Jos otat enemmän Capecitabine SUN -valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin ennen seuraavan annoksen ottoa.

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

Jos unohdat ottaa Capecitabine SUN -annoksesi

Jätä unohtunut annos ottamatta, älä ota kaksinkertaista annosta seuraavalla annostuskerralla. Jatka sen sijaan hoitoasi seuraavasta alkuperäisen suunnitelman mukaisesta annoksesta normaalisti, ja tarkista mahdolliset jatkotoimet lääkäriltäsi.

Jos lopetat Capecitabine SUN -valmisteen käytön

Capecitabine SUN -hoidon lopettamisesta ei aiheudu haittavaikutuksia. Jos käytät kumariini- ja valmisteita verenohennuslääkkeinä (esim. fenpropionia), lääkäri saattaa joutua muuttamaan verenohennuslääkkeesi annostusta, kun Capecitabine SUN -hoito lopetetaan.

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 heti Capecitabine SUN -valmisteen ottaminen ja ota yhteys lääkäriisi, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

- **Ripuli:** Jos ulostuskertojesi määrä lisääntyy neljään tai tätä useampaan kertaan vuorokaudessa verrattuna normaaliin tilanteeseen 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 tai jalkaterien kipua, turvotusta, punoitusta tai kihelmöintiä.
- **Kuume:** Jos sinulla on lämpöä 38°C tai enemmän.
- **Infektio:** Jos sinulla on bakteerin tai viruksen tai muun taudinaiheuttajan aiheuttaman infektion oireita.
- **Rintakipu:** Jos sinulle on rintakehän keskelle paikallistuvaa rintakipua, erityisesti rasituksen 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.

Jos edellä mainitut haittavaikutukset huomataan ajoissa, ne lievittyvät yleensä 2–3 päivässä lääkkeen lopettamisesta. Ota heti yhteys lääkäriisi, jos haittavaikutukset kuitenkin jatkuvat. Lääkärisi saattaa suositella lääkkeen jatkamista pienemmillä annoksilla.

Pelkkää Capecitabine SUN -valmistetta annosteltaessa yleisimpiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä) ovat edellä mainittujen lisäksi:

- vatsakipu
- ihottuma, kuiva tai kutiseva iho
- 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 SUN -hoitosi. Näin menetellen vähennät riskiä, että haittavaikutus jatkuu tai muuttuu vaikeaksi.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä yhdellä ihmisellä 10:stä) ovat:

- veren valko- tai punasolumäärän väheneminen (todetaan verikokeen avulla)
- kuivuminen, painon lasku
- unettomuus, masennus
- päänsärky, uneliaisuus, huimaus, poikkeavat tuntemukset ihossa (tunnottomuuden tai kihelmöinnin tunne), makuaistin muutokset

- silmä-ärsytys, lisääntynyt kyynelvuoto, silmien punoitus (sidekalvotulehdus eli konjunktiviitti)
- tulehdus verisuonissa (tromboflebiitti)
- hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nuha
- yskänrokko tai muut herpesinfektiot
- keuhkojen tai hengityselimistön tulehdukset (esim. keuhkokuume tai keuhkoputkitulehdus)
- verenvuoto suolesta, ummetus, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriöt, runsaat ilmavaivat, suun kuivuminen
- ihottuma, hiustenlähtö (alopecia), ihon punoitus, ihon kuivuminen, kutina, ihon värjäytyminen, ihon irtoaminen, ihotulehdus, kynsihäiriöt
- nivel-, raaja-, rinta- tai selkäkipu
- kuume, raajojen turpoaminen, sairautentunne
- maksan toimintahäiriöt (todetaan verikokeen avulla) ja suurentunut veren bilirubiinipitoisuus (maksaa erittää bilirubiinia).

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

- veren infektio, virtsatieinfektio, ihoinfektio, nenä- ja kurkkuihoktiot, sieni-infektiot (mukaan lukien suun sieni-infektiot), influenssa, maha-suolitulehdus, hampaan märkäpesäke
- kyhmyt ihon alla (lipooma)
- verisolujen, kuten verihiutaleiden, väheneminen, veren oheneminen (todetaan verikokeen avulla)
- allergia
- diabetes (sokeritauti), pienentynyt veren kaliumpitoisuus, aliravitseminen, suurentunut veren triglyseridipitoisuus
- sekavuustila, paniikkikohtaukset, alakuloisuus, heikentynyt sukupuolivietti
- puhevaikeudet, muistin huononeminen, liikkeiden koordinaatiokyvyn katoaminen, tasapainohäiriö, pyörtyminen, hermovaurio (neuropatia) ja tuntoaistin häiriöt
- näön sumeneminen tai kahtena näkeminen
- kiertohuimaus, korvakipu
- epäsäännölliset sydämen lyönnit ja sydämentykytys (sydämen rytmihäiriöt), rintakipu ja sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- syvien verisuonten tukokset, korkea tai matala verenpaine, kuumat aallot, kylmät raajat, purppuranväriset pilkut ihossa
- keuhkoverisuonten tukokset (keuhkoembolia), keuhkon painuminen kasaan, veren yskiminen, astma, hengenahdistus rasituksessa
- suolitukos, nesteen kertyminen vatsaonteloon, ohut- tai paksusuoli-, maha tai ruokatorvitulehdus, kipu vatsan alaosassa, epämiellyttävä tunne vatsassa, närästys (ruokasulan nousu mahasta takaisin ruokatorveen), verta ulosteissa
- keltaisuus (ihon ja silmien keltaisuus)
- ihon haavaumat ja rakkulat ihossa, auringonvalosta aiheutuvat ihoreaktiot, kämmenten punoitus, kasvojen turpoaminen ja kipu
- nivelten turpoaminen tai jäykkyys, luukipu, lihasten heikkous tai jäykkyys
- nesteen kertyminen munuaisiin, tihentynyt virtsaamistarve yöaikaan, virtsankarkailu, verta virtsassa, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (viittaa munuaisten toimintahäiriöön)
- epätavallinen verenvuoto emättimestä
- turvotus (edeema), vilunväristykset ja kankeus.

Jotkut näistä haittavaikutuksista ovat yleisempiä, kun kapesitabiinia käytetään muiden syöpälääkkeiden kanssa. Muita tässä yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (joita saattaa esiintyä yhdellä ihmisellä 10:stä) ovat:

- pienentynyt veren natrium-, magnesium- tai kalsiumpitoisuus, suurentunut verensokeripitoisuus
- hermokipu
- korvien soiminen tai surina (tinnitus), kuulonmenetys
- verisuonitulehdus
- hikka, äänen muutos
- suun kipu tai muuttuneet/poikkeavat tuntemukset suussa, leukakipu
- hikoilu, yöhikoilu

- lihaskrampit
- virtsaamisvaikeudet, verta tai valkuaisainetta virtsassa
- mustelma tai reaktio pistoskohdassa (aiheutuu samaan aikaan annetuista muista lääkkeistä).

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

- kyynelkanavan ahtautuminen tai tukkeutuminen (kyynelkanavan stenoosi)
- maksan vajaatoiminta
- sapen erityksen häiriöön tai estymiseen johtava tulehdus (kolestaattinen hepatiitti)
- erityiset muutokset sydänsähkökäyrässä (QT-ajan piteneminen)
- tiettyntyyppiset sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia [torsade de pointes] ja sydämen harvavyöntisyys)
- silmätulehdus, josta aiheutuu silmäkipua ja mahdollisesti näkökyvyn häiriöitä
- ihotulehdus, josta aiheutuu immuunijärjestelmäsairauden vuoksi punaisia, hilseileviä läiskä.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (joita saattaa 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 (silmien punoitusta ja turpoamista).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisiamahdollisia 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 SUN -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt. viim." tai "EXP") jälkeen.

Säilytä alle 25°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 SUN sisältää

- Vaikuttava aine on kapesitabiini. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: talkki (E553b), vedetön laktoosi, kroskarmelloosinatrium (E468), hypromelloosi (E464), mikrokiteinen selluloosa (E460), magnesiumstearaatti (E572).
 - Tabletin päällyste: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatille, makrogoli, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Capecitabine SUN 150 mg on soikea, kaksoiskupera, vaalean persikanvärinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä "150" toisella puolella.

Tabletit toimitetaan pakattuina 10 kalvopäällysteistä tablettia sisältäviin läpipainolevyihin. Jokainen pakkaus sisältää 60 tablettia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Holandia/Paises Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach

Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 397 08 70

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Capecitabine SUN 500 mg kalvopäällysteiset tabletit kapesitabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, 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 SUN on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Capecitabine SUN -valmistetta
3. Miten Capecitabine SUN -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Capecitabine SUN -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Capecitabine SUN on ja mihin sitä käytetään

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

Capecitabine SUN käytetään paksu- tai peräsuolisyövän, maha- tai rintasyövän hoitoon. Lisäksi Capecitabine SUN käytetään estämään paksusuolisyövän uusiutumista sen jälkeen, kun kasvain on ensin poistettu kokonaan leikkauksen avulla.

Capecitabine SUN voidaan käyttää joko yksinään tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Capecitabine SUN -valmistetta

Älä ota Capecitabine SUN

- jos olet allerginen kapesitabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kerro lääkärille, jos tiedät olevasi allerginen kapesitabiinille,
- jos aiemmin olet saanut vakavan reaktion fluoropyrimidiinien (syöpälääkeryhmä, johon kuuluu esim. fluorourasiili) käytön yhteydessä,
- jos olet raskaana tai imetät,
- jos sinulla on liian pieni veren valkosolujen tai verihiutaleiden määrä (leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia),
- jos sinulla on vaikea maksa- tai munuaisvaiva,
- jos sinulla on tiedossa oleva dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymin (DPD:n) puute, joka liittyy urasiili- ja tymiiniaineenvaihduntaan tai,
- jos saat tai olet viimeksi kuluneiden neljän viikon aikana saanut brivudiinia, sorivudiinia tai muita samaan lääkeryhmään kuuluvaa lääkettä osana *Herpes zoster* -infektion (vesirokko tai vyöruusu) hoito-ohjelmaa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Capecitabine SUN, jos sinulla

- on jokin maksa- tai munuaissairaus,
- on tai on ollut sydänvaivoja (esim. epäsäännölliset sydämen lyönnit tai rinta-, leuka- ja selkäkipuja, jotka aiheutuvat fyysisestä rasituksesta ja liittyvät ongelmiin sydämen verenkierrossa),
- on jokin aivosairaus (esim. aivoihin levinnyt syöpä tai hermovaurio (neuropatia),
- on kalsiumin epätasapaino (todetaan verikokeiden avulla),
- on diabetes,
- on ripuli,
- ja juoma ei pysy vatsassasi vaikean pahoinvoinnin ja oksentelun takia
- on nestevaje tai saat sellaisen,
- elimistön ionien epätasapaino (elektrolyyttihäiriö, todetaan laboratoriokokeiden avulla)
- on aiemmin ollut silmävaivoja, koska silmiäsi saattaa olla tarpeen seurata tehostetusti
- on vaikea ihoreaktio.

DPD:n puute: DPD:n puute on harvinainen synnynnäinen sairaus, johon ei yleensä liity terveysongelmia, paitsi tiettyjen lääkkeiden käytön yhteydessä. Jos sinulla on DPD:n puute, josta ei tiedetä, ja otat Capecitabine SUN -tabletteja, kohdassa 4 (Mahdolliset haittavaikutukset) mainitut haittavaikutukset voivat ilmaantua vaikeaa-asteisina. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos olet huolestunut haittavaikutuksista tai jos huomaat jonkin sellaisen haittavaikutuksen, jota ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Capecitabine SUN ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille. Älä anna Capecitabine SUN lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Capecitabine SUN

Ennen kuin aloitat tämän lääkehoidon, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä (myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt). Tämä on erittäin tärkeää, sillä useamman kuin yhden lääkkeen samanaikainen käyttö voi voimistaa tai heikentää muiden lääkkeiden vaikutuksia. Sinun on syytä erityiseen varovaisuuteen, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- kihtilääkkeet (allopurinoli),
- verta ohentavat lääkevalmisteet (kumariini, varfariini),
- tietyt viruslääkkeet (sorivudiini ja brivudiini),
- kouristuskohautusten vapinan hoitoon tarkoitetut lääkkeet (fenytoini),
- lääke syövän hoitoon (interferoni alfa) tai,
- sädehoito ja tietyt syöpälääkkeet (foliinihappo, oksaliplatiini, bevasitsumabi, sisplatiinia, irinotekaania)
- foolihapon puutoksen hoitoon käytettyjä lääkkeitä.

Capecitabine SUN ruuanja juoman kanssa

Ota Capecitabine SUN -lääkkeesi viimeistään 30 minuuttia aterian jälkeen.

Raskaus ja imetys

Ennen hoidon aloittamista sinun on kerrottava lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana, tai jos suunnittelet raskautta. Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, et saa käyttää Capecitabine SUN.

Potilaiden on käytettävä tehokasta ehkäisyä Capecitabine SUN -hoidon aikana.

Et myöskään saa imettää, jos käytät Capecitabine SUN.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Capecitabine SUN saattaa aiheuttaa huimausta, pahoinvointia tai väsymystä. Näin ollen on mahdollista, että Capecitabine SUN voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

Älä aja autoa, jos sinua huimaa, voit pahoin tai tunnet itsesi väsyneeksi lääkkeenoton jälkeen.

Capecitabine SUN sisältää laktoosia

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

3. Miten Capecitabine SUN -valmistetta käytetään

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

Kapesitabiinin tulee olla syöpälääkkeistä kokemusta omaavan lääkärin määräämä.

Capecitabine SUN tabletit on **nieltävä kokonaisina veden kera ja viimeistään 30 minuutin kuluttua aterian jälkeen.**

Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen ja annosvälin. Capecitabine SUN -annos määräytyy kehosi pinta-alan mukaan. Pinta-alan laskemista varten tarvitaan sekä pituus- että painotietosi. Tavallinen annos aikuisille on 1 250 mg per neliometri kehon pinta-alaa (m²) kaksi kertaa vuorokaudessa (aamulla ja illalla). Kaksi annosteluesimerkkiä: Jos henkilön paino on 64 kg ja pituus 1,64 m, kehon pinta-ala on 1,7 m². Tällaisen henkilön tulee ottaa neljä 500 mg:n ja yksi 150 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Jos paino on 80 kg ja pituus 1,80 m, henkilön kehon pinta-ala on puolestaan 2,00 m². Tässä tapauksessa hänen tulee ottaa viisi 500 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa.

Capecitabine SUN tabletteja otetaan yleensä 14 vuorokauden ajan, jota seuraa 7 päivän tauko (ilman tabletteja). Yksi tällainen 21 vuorokauden jakso muodostaa yhden hoitojakson.

Kun tätä lääkettä käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, tavanomainen annos aikuisille saattaa olla vähemmän kuin 1 250 mg per neliometri kehon pinta-alaa (m²). Lisäksi tablettien ottoajanjaksot voivat poiketa edellä mainitusta (esim. jatkuvasti joka päivä ilman taukoja).

Lääkäri tulee kertomaan sinulle, minkä suuruisen annoksen sinun tulee ottaa, milloin sinun tulee ottaa annoksesi, ja miten pitkään hoitosi kestää.

Lääkäri saattaa määrätä sinulle sellaisen annoksen, joka vaatii sekä 150 mg:n että 500 mg:n tablettien ottamista joka antokerralla.

- Ota tabletit **aamuin illoin** lääkärin antamien ohjeiden mukaan.
- Ota tabletit **viimeistään 30 minuutin kuluttua aterian päättymisestä** (aamiainen ja päivällinen).
- On tärkeää, että otat kaikki lääkärin sinulle määräämät annokset.

Jos otat enemmän Capecitabine SUN kuin sinun pitäisi

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin ennen seuraavan annoksen ottoa.

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 luuydinlama (tietyyntyyppisten verisolujen määrän väheneminen). Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista.

Jos unohdat ottaa Capecitabine SUN -annoksesi

Jätä unohtunut annos ottamatta, äläkä ota kaksinkertaista annosta seuraavalla annostuskerralla. Jatka sen sijaan hoitoasi seuraavasta alkuperäisen suunnitelman mukaisesta annoksesta normaalisti, ja tarkista mahdolliset jatkotoimet lääkäriltäsi.

Jos lopetat Capecitabine SUN käytön

Capecitabine SUN -hoidon lopettamisesta ei aiheudu haittavaikutuksia. Jos käytät kumariinivalmistetta verenhennuslääkkeenä (esim. fenprokumonia), lääkäri saattaa joutua muuttamaan verenhennuslääkkeesi annostusta, kun Capecitabine SUN -hoito lopetetaan.

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 heti Capecitabine SUN ottaminen ja ota yhteys lääkäriisi, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

- **Ripuli:** Jos ulostuskertojesi määrä lisääntyy neljään tai tätä useampaan kertaan vuorokaudessa verrattuna normaaliin tilanteeseen 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 tai jalkaterien kipua, turvotusta, punoitusta tai kihelmöintiä.
- **Kuume:** Jos sinulla on lämpöä 38°C tai enemmän.
- **Infektio:** Jos sinulla on bakteerin tai viruksen tai muun taudinaiheuttajan aiheuttaman infektion oireita.
- **Rintakipu:** Jos sinulle on rintakehän keskelle paikallistuvaa rintakipua, erityisesti rasituksen 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.

Jos edellä mainitut haittavaikutukset huomataan ajoissa, ne lievittyvät yleensä 2–3 päivässä lääkkeen lopettamisesta. Ota heti yhteys lääkäriisi, jos haittavaikutukset kuitenkin jatkuvat. Lääkärisi saattaa suositella lääkkeen jatkamista pienemmillä annoksilla.

Pelkkää Capecitabine SUN annosteltaessa yleisimpiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä) ovat edellä mainittujen lisäksi:

- vatsakipu
- ihottuma, kuiva tai kutiseva iho
- 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 SUN -hoitosi. Näin menetellen vähennät riskiä, että haittavaikutus jatkuu tai muuttuu vaikeaksi.

Muita haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä yhdellä ihmisellä 10:stä) ovat:

- veren valko- tai punasolumäärän väheneminen (todetaan verikokeen avulla)
- kuivuminen, painon lasku
- unettomuus, masennus
- päänsärky, uneliaisuus, huimaus, poikkeavat tuntemukset ihossa (tunnottomuuden tai kihelmöinnin tunne), makuuain muutokset
- silmä-ärsytys, lisääntynyt kyynelvuoto, silmien punoitus (sidekalvotulehdus eli konjunktiviitti)

- tulehdus verisuonissa (tromboflebiitti)
- hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, nuha
- yskänrokko tai muut herpesinfektiot
- keuhkojen tai hengityselimistön tulehdukset (esim. keuhkokuume tai keuhkoputkitulehdus)
- verenvuoto suolesta, ummetus, ylävatsakipu, ruoansulatushäiriöt, runsaat ilmavaivat, suun kuivuminen
- ihottuma, hiustenlähtö (alopecia), ihon punoitus, ihon kuivuminen, kutina, ihon värjäytyminen, ihon irtoaminen, ihotulehdus, kynsihäiriöt
- nivel-, raaja-, rinta- tai selkäkipu
- kuume, raajojen turpoaminen, sairautentunne
- maksan toimintahäiriöt (todetaan verikokeen avulla) ja suurentunut veren bilirubiinipitoisuus (maksan erittää bilirubiinia).

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

- veren infektio, virtsatieinfektio, ihoinfektio, nenä- ja kurkkuihinfektiot, sieni-infektiot (mukaan lukien suun sieni-infektiot), influenssa, maha-suolitulehdus, hampaan märkäpesäke
- kyhmyt ihon alla (lipooma)
- verisolujen, kuten verihiutaleiden, väheneminen, veren oheneminen (todetaan verikokeen avulla)
- allergia
- diabetes (sokeritauti), pienentynyt veren kaliumpitoisuus, aliravitsemus, suurentunut veren triglyseridipitoisuus
- sekavuustila, paniikkikohtaukset, alakuloisuus, heikentynyt sukupuoli-vietti
- puhevaikeudet, muistin huononeminen, liikkeiden koordinaatiokyvyn katoaminen, tasapainohäiriö, pyörtyminen, hermovaurio (neuropatia) ja tuntoaistin häiriöt
- näön sumeneminen tai kahtena näkeminen
- kiertohuimaus, korvakipu
- epäsäännölliset sydämen lyönnit ja sydämentykytys (sydämen rytmihäiriöt), rintakipu ja sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- syvien verisuonten tukokset, korkea tai matala verenpaine, kuumat aallot, kylmät raajat, purppuranväriset pilkut ihossa
- keuhkoverisuonten tukokset (keuhkoembolia), keuhkon painuminen kasaan, veren yskiminen, astma, hengenahdistus rasituksessa
- suolitukos, nesteen kertyminen vatsaonteloon, ohut- tai paksusuoli-, maha tai ruokatorvitulehdus, kipu vatsan alaosassa, epämiellyttävä tunne vatsassa, närästys (ruokasulan nousu mahasta takaisin ruokatorveen), verta ulosteissa
- keltaisuus (ihon ja silmien keltaisuus)
- ihon haavaumat ja rakkulat ihossa, auringonvalosta aiheutuvat ihoreaktiot, kämmenten punoitus, kasvojen turpoaminen ja kipu
- nivelten turpoaminen tai jäykkyys, luukipu, lihasten heikkous tai jäykkyys
- nesteen kertyminen munuaisiin, tihentynyt virtsaamistarve yöaikaan, virtsankarkailu, verta virtsassa, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (viittaa munuaisten toimintahäiriöön)
- epätavallinen verenvuoto emättimestä
- turvotus (edeema), vilunväristykset ja kankeus.

Jotkut näistä haittavaikutuksista ovat yleisempiä, kun kapesitabiinia käytetään muiden syöpälääkkeiden kanssa. Muita tässä yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (joita saattaa esiintyä yhdellä ihmisellä 10:stä) ovat:

- pienentynyt veren natrium-, magnesium- tai kalsiumpitoisuus, suurentunut verensokeripitoisuus
- hermokipu
- korvien soiminen tai surina (tinnitus), kuulonmenetys
- verisuonitulehdus
- hikka, äänen muutos
- suun kipu tai muuttuneet/poikkeavat tunteet suussa, leukakipu
- hikoilu, yöhikoilu
- lihaskrampit

- virtsaamisvaikeudet, verta tai valkuaisainetta virtsassa
- mustelma tai reaktio pistoskohdassa (aiheutuu samaan aikaan annetuista muista lääkkeistä).

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

- kyynelkanavan ahtautuminen tai tukkeutuminen (kyynelkanavan stenoosi)
- maksan vajaatoiminta
- sapen erityksen häiriöön tai estymiseen johtava tulehdus (kolestaattinen hepatiitti)
- erityiset muutokset sydänsähkökäyrässä (QT-ajan piteneminen)
- tiettyntyyppiset sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia [torsade de pointes] ja sydämen harvalyöntisyys)
- silmätulehdus, josta aiheutuu silmäkipua ja mahdollisesti näkökyvyn häiriötä
- ihotulehdus, josta aiheutuu immuunijärjestelmäsairauden vuoksi punaisia, hilseileviä läiskä.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (joita saattaa 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 (silmien punoitusta ja turpoamista).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös kaikkia 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 SUN -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt. viim." tai "EXP") jälkeen.

Säilytä alle 25°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 SUN sisältää

- Vaikuttava aine on kapesitabiini. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: talkki (E553b), vedetön laktoosi, kroskarmelloosinatrium (E468), hypromelloosi (E464), mikrokiteinen selluloosa (E460), magnesiumstearaatti (E572).
 - Tabletin päällyste: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), laktoosimonohydraatille, makrogoli, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Capecitabine SUN 500 mg on soikea, kaksoiskupera, vaalean persikanvärinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä "500" toisella puolella.

Tabletit toimitetaan pakattuina 10 kalvopäällysteistä tablettia sisältäviin läpipainolevyihin. Jokainen pakkaus sisältää 120 tablettia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/Κύπρος/
Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/
România/Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/Ολλανδία/
Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland Niederlande/Holandia/Países Baixos/
Olanda/Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstrasse 7
79199 Kirchzarten
Deutschland
tel. +49 (0) 7661 90 91 58-0

España

Sun Pharmaceuticals Spain S.L.U.
C/Bobinadora 1-5 Planta 1a Local 13
Mataro, 08302
Barcelona
España
tel. +34 93 798 02 85

France

Sun Pharmaceuticals France
34, Rue Jean Mermoz
78600 Maisons Laffitte
France
tel. +33 1 39 62 10 24

Italia

Sun Pharmaceuticals Italia S.R.L.
Via Luigi Rizzo, 8
I-20151 – Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

United Kingdom

Sun Pharmaceuticals UK Limited
4100 Park Approach

Thorpe Park
Leeds
LS15 8GB
United Kingdom
tel. +44 (0) 113 397 08 70

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa