LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15,6 mg laktoosia.
Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 52,0 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteinen tabletti on pitkulainen, kaksoiskupera, vaalean persikansävyinen, 11,5 mm x 5,4 mm -kokoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”C” ja toiselle puolelle ”150”.

Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteinen tabletti on pitkulainen, kaksoiskupera, vaalean persikansävyinen, 16,0 mm x 8,5 mm -kokoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”C” ja toiselle puolelle ”500”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Capecitabine Teva on tarkoitettu käytettäväksi

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

- metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (ks. kohta 5.1).

- ensilinjan yhdistelmähoitona platinajohdannaisen kanssa potilaille, joilla on edennyt mahasyöpä (ks. kohta 5.1).

- yhdistelmähoitona dosetakselin (ks. kohta 5.1) kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, kun sytotoksinen solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi. Aikaisempiin hoitoihin on pitänyt kuulua antrasykliini.

- monoterapiana potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä sen jälkeen, kun taksaaneja ja antrasykliiniä sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi, tai kun antrasykliinihoitoa ei enää voida jatkaa.

4.2 Annostus ja antotapa

Capecitabine Teva -valmistetta saa määrätä ainoastaan antineoplastisten lääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri. Kaikkia potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin ensimmäisen hoitojakson aikana.

Hoito on keskeytettävä, jos tauti etenee tai jos potilas ei enää siedä hoitoa. Normaalien ja pienennettyjen annosten laskukaavat kehon pinta-alan mukaan ja kapesitabiinin aloitusannoksiin 1 250 mg/m^2 sekä 1 000 mg/m^2 perustuen esitetään taulukoissa 1 ja 2.

Annostus

Suositusannokset (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 1 250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa (aamuin ja illoin, vastaten 2 500 mg:n/m^2 päivittäistä kokonaisannosta) 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen pidetään 7 vuorokauden tauko. Luokan III paksusuolisyöpää sairastavien potilaiden liitännäishoidon suositeltu kesto on 6 kuukautta.

Yhdistelmähoito

Paksusuoli-, kolorektaali- ja mahasyöpä
Yhdistelmähoidossa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos on 800–1 000 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen pidetään 7 vuorokauden tauko. Jos lääkettä annostellaan jatkuvasti, annostusta pienennetään 625 mg:aan/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Yhdistelmähoidossa irinotekaanin kanssa suositeltu aloitusannos on 800 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko, kun hoitoon on yhdistetty irinotekaaniannos 200 mg/m^2 päivänä 1. Bevasitsumabin sisällyttäminen yhdistelmähoitoon ei vaikuta kapesitabiinin aloitusannokseen. Kapesitabiinia ja sisplatiinia yhdistelmähoitona saavien potilaiden riittävästä nesteytyksestä ja antiemeettien profylaktisesta käytöstä on huolehdittava sisplatiinivalmisteen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti ennen sisplatiinin antoa. Oksaliplatiinivalmisteen valmisteyhteenvedon mukaista esilääkitystä antiemeeteillä suositellaan puolestaan potilaille, jotka saavat yhdistelmähoitona kapesitabiinia ja oksaliplatiinia. Luokan III paksusuolisyöpää sairastavien potilaiden liitännäishoidon suositeltu kesto on 6 kuukautta.

Rintasyöpä
Yhdistelmähoidossa dosetakselin kanssa suositeltu kapesitabiinin aloitusannos metastasoituneen rintasyövän hoidossa on 1 250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen pidetään 7 vuorokauden tauko. Dosetakselin aloitusannos on tällöin 75 mg/m^2 tunnin kestävänä i.v.-infuusiona joka kolmas viikko. Kapesitabiinia ja dosetakselia yhdistelmähoitona saavien potilaiden esilääkityksestä jollakin oraalisella kortikosteroidilla, kuten deksametasonilla, on huolehdittava dosetakselivalmisteen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden mukaisesti ennen dosetakselin antoa.

Capecitabine Teva -annoksen laskeminen

Taulukko 1: Normaalien ja pienennettyjen kapesitabiiniannosten laskukaavat kehon pinta-alan mukaan aloitusannoksen ollessa 1 250 mg/m^2

	Annostaso 1250 mg/m^2 (kahdesti vuorokaudessa)				
	Täysi annos 1 250 mg/m^2	150 mg:n vahvuisten tablettien ja/tai 500 mg:n vahvuisten tablettien lukumäärä annostelukertaa kohden (aamuin illoin annettavat annokset)		Pienennetty annos (75 %) 950 mg/m^2	Pienennetty annos (50 %) 625 mg/m^2
Kehon pinta-ala (m^2)	Annos antokertaa kohden (mg)	150 mg	500 mg	Annos antokertaa kohden (mg)	Annos antokertaa kohden (mg)
≤ 1,26	1 500	-	3	1 150	800
1,27–1,38	1 650	1	3	1 300	800
1,39–1,52	1 800	2	3	1 450	950
1,53–1,66	2 000	-	4	1 500	1 000
1,67–1,78	2 150	1	4	1 650	1 000
1,79–1,92	2 300	2	4	1 800	1 150
1,93–2,06	2 500	-	5	1 950	1 300
2,07–2,18	2 650	1	5	2 000	1 300
≥ 2,19	2 800	2	5	2 150	1 450

Taulukko 2: Normaalien ja pienennettyjen kapesitabiiniannosten laskukaavat kehon pinta-alan mukaan aloitusannoksen ollessa 1 000 mg/m^2

	Annostaso 1000 mg/m^2 (kahdesti vuorokaudessa)				
	Täysi annos 1 000 mg/m^2	150 mg:n vahvuisten tablettien ja/tai 500 mg:n vahvuisten tablettien lukumäärä annostelukertaa kohden (aamuin illoin annettavat annokset)		Pienennetty annos (75 %) 750 mg/m^2	Pienennetty annos (50 %) 500 mg/m^2
Kehon pinta-ala (m^2)	Annos antokertaa kohden (mg)	150 mg	500 mg	Annos antokertaa kohden (mg)	Annos antokertaa kohden (mg)
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27–1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39–1,52	1 450	3	2	1 100	750
1,53–1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67–1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79–1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93–2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07–2,18	2 150	1	4	1 600	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

Annostusten säätäminen hoidon aikana

Yleistä
Kapesitabiinihoidon aiheuttamaa toksisuutta voidaan hallita oireenmukaisella hoidolla ja/tai lääkkeen annosta säätämällä (hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen). Pienennettyä annosta ei myöhemmin pidä suurentaa uudestaan. Hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella ilman annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä, jos hoitavan lääkärin mukaan on epätodennäköistä, että toksisuus muuttuisi vakavaksi tai henkeä uhkaavaksi. Esimerkkejä tällaisista toksisuuksista ovat hiusten lähtö, makuaistimusten muutokset sekä kynsimuutokset. Kapesitabiinia käyttäville potilaille on kerrottava, 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 pienentäminen (kun hoitoa annetaan 3 viikon jaksoina tai jatkuvana hoitona)

Toksisuusaste*	**Annosmuutokset yhden hoitojakson aikana**	**Annosmuutokset seuraavaa hoitojaksoa/annosta varten (% aloitusannoksesta)**
• *Aste I*	Ylläpidä sama annostaso	Ylläpidä sama annostaso
• *Aste II*		
– kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito kunnes toksisuus on lievittynyt asteelle 0- I	100 %
– kun oire ilmenee toisen kerran		75 %
– kun oire ilmenee kolmannen kerran		50 %
– kun oire ilmenee neljännen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen
• *Aste III*		
– kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Keskeytä hoito kunnes toksisuus on lievittynyt asteelle 0- I	75 %
– kun oire ilmenee toisen kerran		50 %
– kun oire ilmenee kolmannen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen
• *Aste IV*		
– kun oire ilmenee ensimmäisen kerran	Lopeta hoito pysyvästi *tai* jos hoitava lääkäri arvioi hoidon jatkamisen olevan potilaan kannalta paras vaihtoehto, keskeytä hoito, kunnes toksisuus on lievittynyt asteelle 0- I	50 %
– kun oire ilmenee toisen kerran	Lopeta hoito pysyvästi	Ei oleellinen

* Luokituksena käytettiin “National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity (versio 1)” -luokitusta tai ”Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program US National Cancer Institute (versio 4)” -luokitusta. Käsi-jalkaoireyhtymän ja hyperbilirubinemian osalta, ks. kohta 4.4.

Hematologia
Potilaille, joiden neutrofiilien määrä alkutilanteessa on < 1,5 x 10^9/l ja/tai trombosyyttien määrä on < 100 x 10^9/l, ei pidä aloittaa kapesitabiinihoitoa. Kapesitabiinihoito on keskeytettävä, jos hoitojakson

aikana otetut ylimääräiset laboratoriokokeet osoittavat neutrofiilimäärän laskeneen alle 1,0 x 10^9/l tai verihiutaleiden määrän laskeneen alle 75 x 10^9/l.

Annoksen säätäminen, jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia kolmen viikon jaksoina toteutettavan yhdistelmähoidon osana
Jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia kolmen viikon jaksoina yhdistelmähoidossa, on kapesitabiiniannosta säädettävä taulukossa 3 annettujen ohjeiden mukaisesti ja yhdistelmähoidon muiden lääkkeiden annostusta säädettävä kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoissa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Jos jonkin hoitojakson alussa joko kapesitabiinin tai yhdistelmähoidon muiden lääkkeiden antoa on tarpeen lykätä, on kaikkien lääkkeiden antoa siirrettävä, kunnes edellytykset kaikkien valmisteiden käytön aloittamiselle uudestaan ovat olemassa.

Jos jonkin hoitojakson aikana ilmenevä toksisuus ei hoitavan lääkärin mielestä liity kapesitabiiniin, on kapesitabiinihoitoa jatkettava ennallaan ja muiden yhdistelmähoidon osana käytettävien lääkkeiden(/lääkkeen) annostusta muutettava kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoissa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Jos muiden lääkkeiden käyttö on lopetettava pysyvästi, voidaan kapesitabiinihoitoa jatkaa sitten, kun ehdot kapesitabiinihoidon uudelleen aloittamiselle täyttyvät.

Tätä ohjetta noudatetaan kaikissa käyttöaiheissa ja myös kaikilla erityispotilasryhmillä.

Annoksen säätäminen, jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia jatkuvasti yhdistelmähoidon osana
Jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia jatkuvana hoitona yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, on kapesitabiiniannosta säädettävä taulukossa 3 annettujen ohjeiden mukaisesti ja muiden lääkkeiden annostusta säädettävä kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoissa annettujen ohjeiden mukaisesti.

Annostusten säätäminen erityispotilasryhmiä varten

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

Munuaisten vajaatoiminta
Kapesitabiinin anto vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta [kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa alle 30 ml/min (Cockcroft ja Gault)] kärsiville potilaille on vasta-aiheista. Vaikeusasteiltaan luokkaa III ja IV olevien haittavaikutusten ilmaantuvuus on keskimääräistä suurempi kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta (kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa 30–50 ml/min) kärsivillä potilailla. Jos potilaalla lähtötilanteessa on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on suositeltavaa pienentää 1 250 mg:n aloitusannosta 75 %:iin. Jos potilaalla on lähtötilanteessa kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, 1 000 mg:n aloitusannosta ei tarvitse pienentää. Aloitusannoksen pienentämistä ei suositella potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa 51–80 ml/min). Huolellista seurantaa ja hoidon nopeaa keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalla ilmenee jokin asteen II, III tai IV haittatapahtuma hoidon aikana tai taulukon 3 mukaisesta annoksen pienentämisestä huolimatta. Capecitabine Teva -hoito on lopetettava, jos kreatiniinipuhdistuma laskee alle 30 ml:n/min hoidon aikana. Nämä suositukset annoksen säätämisestä munuaisten vajaatoiminnassa pätevät sekä monoterapiassa että yhdistelmähoidossa (ks. myös alla oleva kohta ”Iäkkäät potilaat”).

Iäkkäät potilaat
Kapesitabiinimonoterapiaa varten ei ole tarvetta alkuannoksen säätämiseen. Hoitoon liittyviä asteen III tai IV haittavaikutuksia esiintyi kuitenkin useammin iäkkäillä (≥ 60-vuotiaat) kuin nuoremmilla

potilailla.
Kun kapesitabiinia käytettiin yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa, iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat) kokivat enemmän asteen III ja IV haittavaikutuksia (mukaan lukien hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia) kuin heitä nuoremmat potilaat. Huolellista seurantaa suositellaan ≥ 60-vuotiaiden potilaiden kapesitabiinihoidon yhteydessä.

- *Yhdistelmähoito dosetakselin kanssa*: ≥ 60-vuotiailla potilailla on havaittu lisääntynyt määrä asteiden III ja IV hoitoon liittyviä haittavaikutuksia sekä hoitoon liittyviä, vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.1). Vähintään 60 vuotta täyttäneille potilaille suositellaan kapesitabiinialoitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (950 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa). Jos ≥ 60-vuotiailla potilailla ei havaita toksisuuksia, kun heitä hoidetaan kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmällä käyttäen pienennettyä kapesitabiinin aloitusannosta, voidaan kapesitabiiniannosta vähitellen varovaisesti suurentaa 1 250 mg:aan/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat
Ei ole asianmukaista käyttää kapesitabiinia pediatristen potilaiden paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövän hoitoon.

Antotapa

Capecitabine Teva -tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera viimeistään 30 minuuttia ruokailun jälkeen.
Capecitabine Teva -tabletteja ei saa murskata eikä paloitella.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai fluorourasiilille,
- Aikaisemmat vaikeat ja odottamattomat reaktiot fluoropyrimidiinihoidon yhteydessä,
- Tunnettu täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) puutos (ks. kohta 4.4.),
- Raskaus ja imetys,
- Vaikea leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia,
- Vaikea maksan vajaatoiminta,
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min),
- Brivudiinin äskettäinen tai samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5, yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa),
- Jos vasta-aiheita jollekin yhdistelmähoidon osana käytettävälle lääkkeelle on olemassa, kyseistä lääkettä ei saa käyttää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annostusta rajoittavat toksisuusoireet
Annostusta rajoittavia toksisuusoireita ovat ripuli, vatsakivut, pahoinvointi, stomatiitti sekä käsi-jalkaoireyhtymä (käsien ja jalkojen ihoreaktio, kämmenien ja jalkapohjien erytrodysestesia). Useimmat haittavaikutukset ovat ohimeneviä eivätkä ne vaadi hoidon lopettamista kokonaan. Annosten pienentäminen tai hoidon väliaikainen keskeyttäminen voi kuitenkin olla tarpeen.

Ripuli
Vaikeasta ripulista kärsiviä potilaita on seurattava huolellisesti ja heille on annettava neste- ja elektrolyyttilisää, jos ilmenee kuivumisen merkkejä. Tavanomaista ripulilääkitystä (esim. loperamidia) 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).

Nestevaje
Nestevajetta on pyrittävä ennaltaehkäisemään tai on korjattava heti sen ilmetessä. Ruokahaluttomuudesta kärsivät potilaat sekä potilaat, jotka kokevat voimattomuutta, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia, voivat nopeasti kuivua. Nestevajaus saattaa aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan, etenkin jos potilaan munuaisten toiminta on jo ennestään heikentynyt tai jos kapesitabiinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia. Nestevajauksesta aiheutuva akuutti munuaisten vajaatoiminta saattaa johtaa potilaan kuolemaan. Jos asteen II (tai tätä korkeampiasteista) nestevajetta ilmenee, on kapesitabiinihoito heti keskeytettävä ja potilaan kuivumistila korjattava. Hoitoa ei tule aloittaa uudelleen, ennen kuin potilaan nestevajetta ja sen taustalla olevat syyt on korjattu tai taustalla olevat syyt ovat hallittavissa. Tarvittaessa annosta on säädettävä haittatapahtuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Käsi-jalkaoireyhtymä
Käsi-jalkaoireyhtymä (eli ns. käsien ja jalkojen ihoreaktio, kämmenien ja jalkapohjien erytrodysestesia tai kemoterapiasta johtuva raajojen akraalinen eryteema): Asteen I käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsien ja/tai jalkojen puutumisena, tuntohäiriöinä/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 ja/tai epämukavuutena, joka on niin häiritsevää, että se hankaloittaa potilaan suoriutumista jokapäiväisistä toiminnoista.
Asteen III käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsien ja/tai jalkojen ihon vetistävänä hilseilynä, haavaumina, rakkuloiden puhkeamisena iholla ja vaikeana kipuna ja/tai epämukavuutena, jotka hankaloittavat potilaan elämää, niin ettei hän kykene suoriutumaan jokapäiväisistä toiminnoistaan tai työstään. Pitkään kestävä tai vaikea-asteinen käsi-jalkaoireyhtymä (asteen II tai vaikeampiasteinen) voi lopulta johtaa sormenjälkien häviämiseen, mikä voi haitata potilaan tunnistamista. Jos asteen II tai III käsi-jalkaoireyhtymää ilmenee, on kapesitabiinihoito keskeytettävä, kunnes oireet paranevat tai lievittyvät I-asteisiksi. Asteen III käsi-jalkaoireyhtymän jälkeen on jatkossa käytettävä pienennettyjä kapesitabiiniannoksia. Käytettäessä kapesitabiinia yhdessä sisplatiinin kanssa, B6-vitamiinin (pyridoksiinin) käyttöä ei suositella käsi-jalkaoireyhtymän oireenmukaiseen hoitoon tai sekundaariseen profylaksiaan, sillä joidenkin julkaisujen mukaan se saattaa heikentää sisplatiinin tehoa. Siitä on jonkin verran näyttöä, että dekspantenoli tehoaa kapesitabiinihoitoa saavilla potilailla käsi-jalkaoireyhtymän estohoitona.

Sydäntoksisuus
Fluoropyrimidiinien käytön yhteydessä on esiintynyt sydäntoksisuusoireita, kuten sydäninfarkteja, anginaa, rytmihäiriöitä, kardiogeenista sokkia, äkkikuolemia ja elektrokardiografisia muutoksia (mukaan lukien hyvin harvinaiset QT-ajan pidentymiset). Nämä haittavaikutukset saattavat olla yleisempiä potilailla, joiden anamneesissa on sepelvaltimotauti. Sydämen rytmihäiriöitä (mukaan lukien kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia ja harvalyöntisyys), angina pectorista, sydäninfarkteja, sydämen vajaatoimintaa ja kardiomyopatiaa on raportoitu kapesitabiinia saaneilla potilailla. Varovaisuuteen on syytä 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 hoidettaessa potilaita, joilla ennestään on hypo- tai hyperkalsemia (ks. kohta 4.8).

Keskus- tai ääreishermoston sairaus
Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on jokin keskus- tai ääreishermoston sairaus, kuten aivometastaasi tai neuropatia (ks. kohta 4.8).

Diabetes mellitus tai elektrolyyttihäiriöt
Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes mellitus tai jokin elektrolyyttihäiriö, sillä tällaiset tilat saattavat pahentua kapesitabiinihoidon aikana.

Kumariinijohdannaisilla toteutetut antikoagulanttihoidot
Varfariinikerta-annoksin toteutetussa interaktiotutkimuksessa havaittiin huomattava S-varfariinin keskimääräisen AUC-arvon suureneminen (+ 57 %). Nämä tulokset viittaavat siihen, että interaktio on mahdollinen, ja sen syynä on todennäköisesti kabesitabiinin aiheuttama sytokromi P450 2C9 -isotsyymijärjestelmän esto. Kapesitabiinia ja oraalista antikoagulanttihoitoa kumariinijohdannaisilla yhtä aikaa saavien potilaiden vastetta antikoagulanttihoidolle (INR tai protrombiiniaika) on seurattava huolellisesti, ja antikoagulanttiannosta on tarvittaessa säädettävä laboratorioarvojen mukaisesti (ks. kohta 4.5).

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

Maksan vajaatoiminta
Tiedot tämän lääkkeen käytön turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, puuttuvat. Siksi potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen 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 keskeytettävä. Kapesitabiinimonoterapiaa voidaan jatkaa, kun bilirubiiniarvot ovat laskeneet ≤ 3,0 x ULN:n, tai kun maksan aminotransferaasiarvot ovat laskeneet ≤ 2,5 x ULN:n.

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

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

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

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

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

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

DPD-puutoksen genotyyppinen luonnehdinta
Ennen hoitoa tapahtuvalla DPYD-geenin harvinaisten mutaatioiden testauksella voidaan tunnistaa DPD-puutoksesta kärsivät potilaat.
Neljä DPYD-varianttia c.1905+1G>A [eli DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 voivat aiheuttaa DPD-entsyymiaktiivisuuden täydellisen puuttumisen tai vähenemisen. Myös muihin harvinaisiin variantteihin voi liittyä vaikean tai hengenvaarallisen toksisuuden riskin lisääntyminen.

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

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

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

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

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

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

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

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

Apuaineet

Laktoosi
Capacitabine Teva sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

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

Sytokromi P-450 2C9 -substraatit
Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei varfariinia lukuun ottamatta ole tehty kapesitabiinin ja muiden CYP2C9-substraattien välillä. Kapesitabiinin ja 2C9-substraattien (esim. fenytoiinin) yhteiskäytössä on oltava varovainen. Ks. myös yhteisvaikutukset kumariinijohdannaisten antikoagulanttien kanssa jäljempänä ja kohdassa 4.4.

Kumariinijohdannaisilla toteutetut antikoagulanttihoidot
Muutoksia hyytymisparametreissä ja/tai verenvuototaipumuksessa on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet kapesitabiinia samanaikaisesti kumariiniantikoagulanttien (esim. varfariinin tai fenprokumonin) kanssa. Nämä muutokset ilmaantuivat useiden päivien ja jopa useiden kuukausien kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta, ja joissakin tapauksissa vasta kuukauden kuluessa kapesitabiinihoidon päättymisestä. Kliinisessä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa kapesitabiinihoito suurensi varfariinin 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen todetun S-varfariinin AUC-arvon 57 %:lla ja INR-arvon 91 %:lla verrattuna ns. normaalitilanteeseen. Koska R-varfariinin metabolia ei muuttunut, tulokset viittaavat siihen, että kapesitabiini vaikuttaa isoentsyymiin 2C9, mutta ei isoentsyymeihin 1A2 ja 3A4. Kapesitabiinia ja kumariiniantikoagulanttia samanaikaisesti käyttävien potilaiden hyytymisparametrejä (PT tai INR) on seurattava säännöllisin väliajoin ja antikoagulanttiannosta on säädettävä mittaustulosten mukaan.

Fenytoiini
Fenytoiinipitoisuuksien nousua plasmassa on raportoitu, kun kapesitabiinia on käytetty yhtä aikaa fenytoiinin kanssa. Yksittäistapauksissa tämä fenytoiinipitoisuuden nousu on aiheuttanut fenytoiinin myrkytysoireita. Samanaikaisesti fenytoiinia ja kapesitabiinia käyttäviä potilaita on seurattava säännöllisesti siltä varalta, että fenytoiinipitoisuudet plasmassa lähtevät nousemaan.

Foliinihappo/foolihappo
Kapesitabiinin ja foliinihapon yhdistelmätutkimus antoi viitteitä siitä, ettei foliinihapolla olisi merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokinetiikkaan. Foliinihappo

vaikuttaa kuitenkin kapesitabiinin farmakodynamiikkaan, ja foliinihappo saattaa lisätä kapesitabiinin toksisuutta, sillä kun kapesitabiinia käytetään yksinään, sen suurin siedetty annos (= MTD) jaksoittaista annostusta käytettäessä on 3 000 mg/m^2/vrk MTD:n ollessa vain 2 000 mg/m^2/vrk, kun kapesitabiinia annettiin 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.

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

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

Interferoni alfa
Kapesitabiinin MTD oli 2 000 mg/m^2/vrk, kun sitä käytettiin samanaikaisesti interferoni alfa-2a:n (3 milj. IU/m^2/vrk) kanssa MTD:n ollessa 3000 mg/m^2/vrk, kun kapesitabiinia käytettiin yksinään.

Sädehoito
Suurin siedetty annos käytettäessä pelkkää kapesitabiinia jaksoittaisena hoitona on 3 000 mg/m^2/vrk. Kun kapesitabiini yhdistetään sädehoitoon peräsuolisyövässä, suurin siedetty kapesitabiiniannos on 2 000 mg/m^2/vrk käytettäessä jatkuvaa annostusta tai annettaessa lääkettä päivittäin maanantaista perjantaihin kuuden viikon sädehoitokuurin aikana.

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

Bevasitsumabi
Bevasitsumabilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokineettisiin parametreihin, kun sitä annettiin yhdessä oksaliplatiinin kanssa.

Ruoka-aineinteraktiot
Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa potilaita kehotettiin ottamaan kapesitabiiniannoksensa viimeistään 30 minuuttia ruokailun jälkeen. Koska tämänhetkiset tiedot turvallisuudesta ja tehosta perustuvat edellä mainittuun ohjeeseen, kapesitabiini suositellaan otettavan ruokailun yhteydessä. Kapesitabiinin imeytymisnopeus laskee, kun lääke otetaan ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/miesten ja naisten ehkäisy
Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on ohjeistettava välttämään raskaaksi tuloa kapesitabiinihoidon aikana. Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi kapesitabiinihoidon aikana, on hänelle kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Luotettavaa ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.
Geneettistä toksisuutta koskevien havaintojen perusteella miespotilaiden, joiden naiskumppani voi tulla raskaaksi, pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

Raskaus
Tutkimuksia kapesitabiinin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole tehty. Kapesitabiinin voidaan kuitenkin olettaa mahdollisesti aiheuttavan haittaa sikiölle raskaudenaikaisessa käytössä. Eläimillä suoritetuissa

lisääntymistoksisuustutkimuksissa kapesitabiini aiheutti sikiökuolemia ja epämuodostumia. Löydökset ovat odotettuja fluoropyrimidiinijohdannaiselta. Kapesitabiinin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista.

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

Hedelmällisyys
Tietoja kapesitabiinin vaikutuksesta 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 koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kapesitabiinin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yli 3000 potilaan aineistoon, jossa kapesitabiinia on käytetty joko monoterapiana tai yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin usean eri syöpätyypin hoidossa. Kapesitabiinimonoterapian turvallisuusprofiili on samankaltainen metastasoituneessa rintasyövässä, metastasoituneessa kolorektaalisyövässä ja paksusuolisyövän liitännäishoidossa. Päätutkimusten 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 (etenkin ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, suutulehdus), käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), uupumus, voimattomuus, ruokahaluttomuus, sydäntoksisuus, tromboosi/embolia ja vaikeutunut munuaisten toimintahäiriö potilailla, joiden munuaistoiminta oli jo entuudestaan heikentynyt.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on lueteltu kapesitabiinimonoterapiaan liittyvät haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden kapesitabiiniin tutkijalääkäri on arvioinut mahdolliseksi, todennäköiseksi tai hyvin kaukaisesti mahdolliseksi. Vastaavasti taulukossa 5 on lueteltu kapesitabiiniyhdistelmähoidon haittavaikutukset useissa käyttöaiheissa ja useiden eri kemoterapiahoitojen yhteydessä. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheytensä mukaan seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 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 kapesitabiinimonoterapian käyttöön liittyneet haittavaikutustiedot, jotka perustuvat kolmen päätutkimuksen ja yli 1 900 potilaan turvallisuustietojen yhdistettyyn analyysiin (tutkimukset M66001, SO14695 ja SO14796). Haittavaikutukset on sisällytetty tiettyyn yleisyysluokkaan kyseisten haittavaikutusten kokonaisesiintyvyyden mukaan yhdistetyssä analyysissä.

Taulukko 4: Yhteenveto kapesitabiinimonoterapiaa saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleinen** ***Kaikki vaikeusasteet***	**Yleinen** ***Kaikki vaikeusasteet***	**Melko harvinainen** ***Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat (asteet 3–4) tai kliinisesti merkittäviksi luokitellut haitat***	**Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)**
Infektiot	-	herpesvirus-infektio, nasofaryngiitti, alempien hengitysteiden infektiot	sepsis, virtsatieinfektiot, selluliitti, tonsilliitti, faryngiitti, suun kandidiaasi, influenssa, gastroenteriitti, sienitulehdukset, infektiot, hampaiden absessit	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet	-	-	lipooma	
Veri ja imukudos	-	neutropenia, anemia	kuumeinen neutropenia, pansytopenia, granulosytopenia, trombosytopenia, leukopenia, hemolyyttinen anemia, INR-arvon nousu/pidentynyt protrombiiniaika	
Immuunijärjestelmä	-	-	yliherkkyysreaktiot	angioedeema (harvinainen)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus	kuivuminen, painon lasku	diabetes, hypokalemia, ruokahaluun liittyvät häiriöt, aliravitsemus, hypertriglyseridemia	
Psyykkiset häiriöt	-	unettomuus, masennus	sekavuustilat, paniikkikohtaukset, masentunut mieliala, heikentynyt seksuaalinen halu	
Hermosto		päänsärky, letargia, huimaus, parestesiat, makuaistimusten muutokset	afasia, muistihäiriöt, ataksia, pyörtyminen, tasapainohäiriöt, tuntohäiriöt,	toksinen leukoenkefalopatia (hyvin harvinainen)

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen *Kaikki vaikeusasteet*	Yleinen *Kaikki vaikeusasteet*	Melko harvinainen *Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat (asteet 3–4) tai kliinisesti merkittäviksi luokitellut haitat*	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
			perifeerinen neuropatia	
Silmät	-	lisääntynyt kyyneleritys, konjunktiviitti, silmä-ärsytys	alentunut näöntarkkuus, diplopia	kyynelkanavan ahtauma (harvinainen), sarveiskalvon häiriöt (harvinainen), sarveiskalvo-tulehdus (harvinainen), pisteinen sarveiskalvo-tulehdus (harvinainen)
Kuulo ja tasapainoelin	-	-	pyörrytys, korvakipu	
Sydän	-	-	epästabiili angiina, angina pectoris, sydänlihaksen iskemia/infarkti, eteisvärinä, rytmihäiriöt, takykardia, sinustakykardia, sydämentykytys	kammiovärinä (harvinainen), QT-ajan pidentyminen (harvinainen), kääntyvien kärkien takykardia (harvinainen), sydämen harvalyöntisyys (harvinainen), verisuonispasmi (harvinainen)
Verisuonisto	-	tromboflebiitti	syvä laskimotromboosi, hypertensio, petekiat, hypotensio, kuumat aallot, kylmät raajat	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	hengenahdistus, nenäverenvuodot, yskä, rinorrea	keuhkoembolia, ilmarinta, veriyskökset, astma, rasituksesta aiheutuva hengenahdistus	
Ruoansulatus-elimistö	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, stomatiitti, vatsakivut	ruoansulatus-kanavan verenvuodot, ummetus, ylävatsakivut, dyspepsia, ilmavaivat, kuiva	ohutsuolen tukkeuma, askites, enteriitti, gastriitti, dysfagia, alavatsakivut, esofagiitti, epämukava tunne	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen *Kaikki vaikeusasteet*	Yleinen *Kaikki vaikeusasteet*	Melko harvinainen *Vakavat ja/tai henkeä uhkaavat (asteet 3–4) tai kliinisesti merkittäviksi luokitellut haitat*	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
		suu	vatsassa, gastroesofageaalinen refluksitauti, koliitti, verta ulosteissa	
Maksa ja sappi	-	hyperbilirubinemia, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa	keltaisuus	maksan toimintahäiriöt (harvinainen), kolestaattinen hepatiitti (harvinainen)
Iho ja ihonalainen kudos	kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia** (käsi-jalkaoireyhtymä)	ihottuma, hiustenlähtö, eryteema, kuiva iho, kutina, ihon hyperpigmentaatio, makulaarinen ihottuma, ihon hilseily, dermatiitti, pigmentaatiohäiriöt, kynsiin liittyvät häiriöt	rakkulat, ihohaavaumat, ihottumat, urtikaria, valoherkkyysreaktiot, 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)
Luusto, lihakset ja sidekudos	-	raajakivut, selkäkipu, nivelkivut	nivelten turvotus, luustokivut, kasvokivut, muskuloskeletaalinen jäykkyys, lihasheikkous	
Munuaiset ja virtsatiet	-	-	hydronefroosi, virtsanpidätyskyvyttömyys, verivirtsaisuus, nokturia, veren kreatiniiniarvon nousu	
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	-	-	verenvuodot emättimestä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus, voimattomuus	kuume, perifeerinen turvotus, yleinen huonovointisuus, rintakivut	turvotukset, vilunväreet, influenssan kaltaiset oireet, jäykkyysoireet, kohonnut ruumiinlämpö	

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

Kapesitabiini yhdistelmäterapian osana

Taulukossa 5 esitetään kapesitabiiniyhdistelmähoitoihin liittyneet haittavaikutukset eri kemoterapiahoitojen ja usean eri käyttöaiheen yhteydessä. Haittavaikutustiedot perustuvat yli 3 000 potilaan aineistosta peräisin oleviin turvallisuustietoihin. Haittavaikutukset on sisällytetty tiettyyn yleisyysluokkaan (hyvin yleinen, yleinen) sen mukaan, miten yleisiä kyseiset haittavaikutukset enimmillään olivat ns. päätutkimuksissa, ja haitat on lueteltu alla olevassa taulukossa ainoastaan, jos niitä esiintyi taulukossa 4 lueteltujen kapesitabiini**monoterapian haittavaikutusten lisäksi** tai jos niitä näitä ilmeni **suuremmalla frekvenssillä** kuin monoterapiassa (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 valmisteen käytön yhteydessä tavallisesti esiintyviä (esimerkiksi perifeerinen sensorinen neuropatia dosetakselin tai oksaliplatiinin kanssa, hypertensio bevasitsumabin kanssa), mutta kapesitabiinin mahdollista myötävaikutusta näiden haittavaikutusten pahenemiseen ei kuitenkaan voida poissulkea.

Taulukko 5. Yhteenveto haittavaikutuksista, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu monoterapian yhteydessä havaittujen haittojen **lisäksi,** tai joita on **esiintynyt enemmän** kuin monoterapiassa.

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleiset** ***Kaikki vaikeusasteet***	**Yleiset** ***Kaikki vaikeusasteet***	**Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)**
Infektiot	-	*Herpes zoster* -viruksen aiheuttama infektio, virtsatieinfektiot, suun kandidiaasi, ylähengitystieinfektiot, riniitti, influenssa,[+]infektiot, suuherpes	
Veri ja imukudos	[+]neutropenia, [+]leukopenia, [+]anemia, [+]neutropeeninen kuume, trombosytopenia	luuydinsuppressio, [+]kuumeinen neutropatia	
Immuunijärjestelmä	-	yliherkkyysreaktiot	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	heikentynyt ruokahalu	hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperglykemia	
Psyykkiset häiriöt	-	unihäiriöt, ahdistuneisuus	
Hermosto	parestesiat, dysestesiat, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysgeusia, päänsärky	neurotoksisuus, vapina, hermosärky, yliherkkyysreaktiot, hypestesia	
Silmät	lisääntynyt kyyneleritys	näköhäiriöt, kuivat silmät, silmäkivut, näköhäiriöt, näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin	-	tinnitus, heikentynyt kuulo	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset *Kaikki vaikeusasteet*	Yleiset *Kaikki vaikeusasteet*	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
Sydän	-	eteisvärinä, hypotensio, hypertensiivinen kriisi, kuumat aallot, flebiitti	
Verisuonisto	Alaraajojen edeema, hypertensio, [+]embolia ja tromboosi	Punastuminen, hypotensio, hypertensiivinen kriisi, kuumat aallot, laskimotulehdus	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	kurkkukipu, nielun dysestesia	hikka, nielun ja kurkunpään kipu, äänihäiriöt	
Ruoansulatus-elimistö	ummetus, dyspepsia	ruoansulatuskanavan alkuosan verenvuodot, suun haavaumat, gastriitti, vatsan distensio, gastroesofageaalinen refluksitauti, suukipu, dysfagia, verenvuodot peräsuolesta, alavatsakivut, suun dysestesia, suun parestesiat, suun hypestesia, epämukava tunne vatsassa	
Maksa ja sappi	-	häiriöt maksan toiminnassa	
Iho ja ihonalainen kudos	hiustenlähtö, kynsiin liittyvät häiriöt	liikahikoilu, punoittava ihottuma, urtikaria, yöhikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihaskivut, nivelkivut, raajakivut	leukakipu, lihasspasmit, leukalukko, lihasheikkous	
Munuaiset ja virtsatiet	-	verivirtsaisuus, proteinuria, heikentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma, dysuria	nestevajauksesta aiheutuva akuutti munuaisten vajaatoiminta (harvinainen)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume, heikotus, [+]uupumus, alentunut lämmönsietokyky	limakalvotulehdukset, raajakivut, kivut, vilunväreet, rintakivut, influenssankaltaiset oireet, [+]kuume, infuusion antoon liittyvät reaktiot, reaktiot pistoskohdassa, infuusiokohdan kipu, injektiokohdan kipu	
Vammat ja myrkytykset	-	ruhjevammat	

[+] Jokaisen haittavaikutuksen esiintyvyys perustuu kaikkiin kyseisen haittavaikutuksen vaikeusasteisiin. ”+”-merkillä merkittyjen haittavaikutusten esiintyvyys perustuu vaikeusasteiltaan III–IV olevien haittojen esiintyvyyteen. Haittavaikutukset on lisätty sen korkeimman esiintyvyyden perusteella, joka havaittiin yhdistelmähoitojen päätutkimuksissa.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Käsi-jalkaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Kapesitabiinin monoterapiatutkimuksissa (annostuksella 1 250 mg/m^2 kaksi kertaa päivässä päivinä 1 - 14 joka kolmas viikko) kaikenasteisten käsi-jalkaoireyhtymien esiintyvyys oli 53–60 % (sisältäen paksusuolisyövän liitännäishoitoa, metastasoituneen kolorektaalisyövän ja rintasyövän hoitoa koskevat tutkimukset). Vastaavasti esiintyvyys metastasoituneen rintasyövän hoidossa oli 63 % kapesitabiini/dosetakseli-tutkimushaarassa. Kapesitabiinin yhdistelmähoidossa (annostuksella 1000 mg/m^2 kaksi kertaa päivässä päivinä 1 - 14 joka kolmas viikko) kaikenasteisten käsi-jalkaoireyhtymien esiintyvyys oli 22–30 %.

14 kliiniseen tutkimukseen perustuvassa meta-analyysissä, johon sisältyi yli 4 700:n potilaan hoitotiedot kapesitabiinimonoterapiasta sekä kapesitabiinin yhdistelmistä eri kemoterapiahoitojen kanssa useiden eri syöpätyyppien hoidossa (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövässä), osoitettiin, että käsi-jalkaoireyhtymää (kaikenasteiset tapahtumat) esiintyi 2 066 (43 %) potilaalla 239 päivän (mediaaniaika 95 %:n luottamusväli 201–288) kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset seuraavat kovariantit korreloivat tilastollisesti merkitsevästi suurentuneeseen käsi-jalkaoireyhtymän 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 lisäyksin), naissukupuoli ja hyvä ECOG-luokituksen mukainen toimintakyky lähtötasossa (0 vs. $\geq$ 1).

Ripuli (ks. kohta 4.4)

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

14 kliiniseen tutkimukseen perustuvassa meta-analyysissä, johon sisältyi yli 4 700:n kapesitabiinihoitoa saaneen potilaan tiedot, osoitettiin, että seuraavat kovariantit korreloivat tilastollisesti merkitsevästi suurentuneeseen ripulin esiintymisriskiin: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), hoitoajan pidentäminen tutkimuksessa (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäyksin) ja naissukupuoli. Seuraavat kovariantit korreloivat puolestaan tilastollisesti merkitsevästi pienentyneeseen ripulin esiintymisriskiin: 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 seuraavia haittavaikutuksia (joiden esiintyvyys on alle 0,1 %) on liitetty kapesitabiinimonoterapiaan: kardiomyopatia, sydämen vajaatoiminta, äkkikuolema ja kammiolisälyöntisyys. Tiedot perustuvat seitsemän kliinisen tutkimuksen turvallisuustiedoista yhdistettyyn analyysiin, joka kattaa 949 potilaan tiedot (2 faasi III:n ja 5 faasi II:n kliinistä tutkimusta metastasoituneen kolorektaalisyövän ja metastasoituneen rintasyövän hoidossa).

Enkefalopatia

Taulukoissa 4 ja 5 kuvattujen haittavaikutusten lisäksi enkefalopatiaa on liitetty kapesitabiinimonoterapiaan edellä mainittujen 7 kliinisten tutkimusten turvallisuustietojen perusteella tehtyyn yhdistettyyn analyysiin. Enkefalopatian insidenssi oli alle 0,1 %.

Murskatuille tai paloitelluille kapesitabiinitableteille altistuminen

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

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Kapesitabiinimonoterapian ja kapesitabiinin sekä dosetakselin yhdistelmähoidon turvallisuustietojen yhdistetty analyysi osoitti, että hoitoon liittyviä asteiden III ja IV sekä vakavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia esiintyi enemmän yli 60-vuotiailla kuin alle 60-vuotiailla potilailla. Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saaneet ≥ 60-vuotiaat potilaat myös keskeyttivät hoitonsa haittavaikutusten vuoksi varhaisessa hoitovaiheessa useammin kuin alle 60-vuotiaat.

14 kliiniseen tutkimukseen perustuvassa meta-analyysissä, johon sisältyi yli 4 700:n kapesitabiinihoitoa saaneen potilaan tiedot, osoitettiin, että potilaan kohonnut ikä (10 vuoden lisäyksin) suurensi tilastollisesti merkittävästi käsi-jalkaoireyhtymän ja ripulin esiintymisriskiä sekä pienensi neutropenian esiintymisriskiä.

Sukupuoli

14 kliiniseen tutkimukseen perustuvassa meta-analyysissä, johon sisältyi yli 4 700:n kapesitabiinihoitoa saaneen potilaan tiedot, osoitettiin, että naissukupuoli suurensi tilastollisesti merkittävästi käsi-jalkaoireyhtymän ja ripulin esiintymisriskiä sekä pienensi 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 toiminta oli normaali [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 kohtalainen 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 %) sekä potilaisiin, joilla oli lievä vajaatoiminta (32 %). Hoidon keskeyttäminen varhaisessa hoitovaiheessa oli myös yleisempää kohtalaisesta 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, antimetaboliitit, 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 on osoittautunut olevan synergistinen vaikutus yhdessä dosetakselin kanssa. Tämän voi johtua dosetakselin tymidiinifosforylaasiaktiivisuutta lisäävästä vaikutuksesta.

5-FU:n on osoitettu estävän deoksiuridyylihapon metylaation kautta tapahtuvaa metaboloitumista tymidyylihapoksi ja siten häiritsevän deoksiribonukleiinihapon (DNA) synteesiä. 5-FU johtaa myös RNA:n ja proteiinisynteesien 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 jakaantuvissa soluissa, jotka metaboloivat 5-FU:ta muita soluja nopeammin.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä

Paksusuolisyövän adjuvanttihoitona annettava kapesitabiinimonoterapia
Tulokset yhdestä kliinisestä, satunnaistetusta faasin III monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin verrokkiryhmää, tukevat kapesitabiinin käyttöä liitännäishoitona sellaisten paksusuolisyöpäpotilaiden hoidossa, joilla on asteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (XACT-tutkimus, M66001). Tässä tutkimuksessa 1 987 potilasta satunnaistettiin saamaan joko kapesitabiinihoitoa (1 250 mg/m^2 kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi yhden viikon tauko; eli annettuna kolmen viikon hoitojaksoina, joita jatkettiin 24 viikon ajan) tai 5-FU:ta ja leukovoriinia (Mayo-hoito: 20 mg/m^2 leukovoriinia i.v., jota seurasi 425 mg/m^2 5-FU:ta boluksena laskimoon päivinä 1–5 joka 28. päivä 24 viikon ajan). Tässä tutkimuksessa kapesitabiini oli vähintään yhtä tehokas kuin i.v.-hoitona annettu 5-FU/LV tautivapaan elinajan suhteen protokollan mukaisen potilasjoukon hoidossa (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, kun verrattiin potilaiden tautivapaata elinaikaa (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).

Paksusuolisyövän adjuvanttihoitona annettava kapesitabiinin yhdistelmähoito
Yhden satunnaistetun, kontrolloidun, faasi III monikeskustutkimuksen tulokset tukevat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin (XELOX) yhdistelmän käyttöä liitännäishoitona sellaisten paksusuolisyöpäpotilaiden hoidossa, joilla on asteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (tutkimus NO16968). Tässä tutkimuksessa 944 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinia (1 000 mg/m^2 kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi yhden viikon tauko; eli annettuna kolmen viikon hoitojaksoina, joita jatkettiin 24 viikon ajan) yhdistettynä oksaliplatiiniin (130 mg/m^2 laskimonsisäisenä kaksi tuntia kestävänä infuusiona kolmen viikon hoitojakson 1. päivänä). 942 potilasta satunnaistettiin saamaan boluksena 5-FU:ta ja leukovoriinia. Tautivapaan elinajan (= DFS:n) ensisijaisessa analyysissa 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, eli RFS:n (Relapse Free Survival; eli taudin uusiutumisesta vapaa elinaika) 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. Viiden 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 %).

Metastaattisen kolorektaalisyövän kapesitabiinimonoterapia
Tulokset kahdesta identtisestä kliinisestä, satunnaistetusta faasin III monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin verrokkiryhmää (SO14695, SO14796), tukevat kapesitabiinin käyttöä metastaattisen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona. Näissä tutkimuksissa 603 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinihoitoa (kolmen viikon jaksoina, eli 1 250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) ja 604 potilasta saamaan 5-FU:n ja leukovoriinin yhdistelmähoitoa (Mayo-hoito: leukovoriinia laskimoon 20 mg/m², jonka jälkeen 425 mg:n/m² 5-FU-bolus laskimoon päivästä 1 päivään 5. Hoito annettiin 28 päivän välein.). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen saavutti (tutkijoiden arvion mukaan) 25,7 % kapesitabiiniryhmän potilaista ja 16,7 % Mayo-hoitoa saaneiden ryhmästä (p < 0,0002). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli kapesitabiiniryhmän osalta 140 päivää ja Mayo-hoitoa saaneiden potilaiden osalta 144 päivää. Eloonjäämisajan mediaani oli 392 päivää kapesitabiinilla ja 391 päivää Mayo-hoidolla. Tällä hetkellä ei ole saatavilla tuloksia tutkimuksista, joissa kapesitabiinimonoterapiaa olisi verrattu ensilinjan yhdistelmähoitoihin kolorektaalisyövässä.

Metastaattisen kolorektaalisyövän ensilinjan yhdistelmähoito
Tulokset kliinisestä, satunnaistetusta faasin III monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin verrokkiryhmää, tukevat kapesitabiinin käyttöä ensilinjan hoitona metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa yhdessä oksaliplatiinin tai oksaliplatiinin ja bevasitsumabin kanssa (NO16966-tutkimus). Kyseinen tutkimus muodostui kahdesta vaiheesta: ensimmäisessä vaiheessa 634 potilaista satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään (XELOX tai FOLFOX-4), ja toisessa vaiheessa käytettiin 2x2-faktorimallia siten, että yhteensä 1 401 potilasta satunnaistettiin neljään eri hoitoryhmään (XELOX + lumelääke, FOLFOX-4 + lumelääke, XELOX + bevasitsumabi ja FOLFOX-4 + bevasitsumabi). Hoito-ohjelmat on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. Tutkimuksessa NO16966 (metastaattinen kolorektaalisyöpä -tutkimus) käytetyt hoito-ohjelmat

	Hoito	**Aloitusannos**	**Annostusohjelma**
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1, kahden viikon välein
	Leukovoriini	200 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona laskimoon	Leukovoriini päivinä 1 ja 2, kahden viikon välein

	5-fluosourasiili	400 mg/m^2 boluksena laskimoon, jonka jälkeen 600 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona laskimoon	5-fluorourasiili boluksena/infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2, kahden viikon välein
	Lumelääke tai bevasitsumabi	5 mg/kg infuusiona laskimoon 30 - 90 minuutin kuluessa	Päivänä 1 ennen FOLFOX-4-hoitoa, kahden viikon välein
XELOX tai XELOX+ bevasitsumabi	Oksaliplatiini Kapesitabiini	130 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona laskimoon 1 000 g/m^2 suun kautta kahdesti vuorokaudessa	Oksaliplatiini päivänä 1, kolmen viikon välein Kapesitabiini suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Lumelääke tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg infuusiona laskimoon 30 - 90 minuutin kuluessa	Päivänä 1 ennen XELOX-hoitoa, kolmen viikon välein
5-fluorourasiili:	bolusinjektiona laskimoon heti leukovoriinin jälkeen		

Kun XELOX-hoitoa saaneita tutkimusryhmiä verrattiin yleisesti FOLFOX-4-hoitoa saaneisiin tutkimusryhmiin, XELOX-hoidon havaittiin olleen taudista vapaalla elinajalla osoitettuna vähintään yhtä tehokas (non-inferior) sekä hoitoa saamaan soveltuvilla potilailla, että intention-to-treat-potilasryhmässä (ks. taulukko 8). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 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 elinajan 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 analyyseistä vuoden jatkoseuranta-ajan jälkeen on esitetty taulukossa 8. Kuitenkaan hoidon aikainen taudista vapaata elinaikaa (PFS) koskeva analyysi ei vahvistanut yleisen PFS- ja kokonaiselinaika (OS)- analyysien tuloksia: XELOX- ja FOLFOX-4-hoitojen riskisuhde oli 1,24 ja 97,5 %:n luottamusväli 1,07–1,44.Vaikka 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 yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) osoittaneet, keskeisimmät tehoa koskevat tulokset

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
XELOX/XELOX + P/XELOX+BV (EPP*: n = 967; ITT**: n = 1 017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/FOLFOX-4+BV (EPP*: n = 937; ITT**: n = 1 017)	
Tutkimusryhmä	Mediaaniaika kyseiseen tapahtumaan (vrk)		Riskisuhde, HR (97,5 %:n luottamusväli)
Muuttuja: Taudista vapaa elinaika			
EPP	241	259	1,05 (0,94 - 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93 - 1,16)
Muuttuja: Kokonaiseloonjäämisaika			
EPP	577	549	0,97 (0,84 - 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83 - 1,12)

VUODEN JATKOSEURANNAN ANALYYSI			
Tutkimusryhmä	Mediaaniaika kyseiseen tapahtumaan (vrk)		Riskisuhde, HR (97,5 %:n luottamusväli)
Muuttuja: Taudista vapaa elinaika			
EPP	242	259	1,02 (0,92 - 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91 - 1,12)
Muuttuja: Kokonaiseloonjäämisaika			
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 -populaatio

Satunnaistetussa, kontrolloidussa faasin III tutkimuksesta (CAIRO) tutkittiin kapesitabiinin (aloitusannoksella 1 000 mg/m^2 kahden viikon ajan ja kolmen viikon välein) ja irinotekaanin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona. 820 potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksoittaista hoitoa (n = 410) tai yhdistelmähoitoa (n = 410). Potilaat saivat jaksoittaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1 250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaania (350 mg/m^2 päivänä 1) ja kolmannen linjan hoitona kapesitabiinin (1 000 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m^2 päivänä 1) yhdistelmää. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1 000 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja irinotekaanin (250 mg/m^2 päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona annetusta kapesitabiinin (1 000 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m^2 päivänä 1) yhdistelmästä. Kaikkia hoitosyklejä annettiin kolmen viikon välein. Intent-to-treat-ryhmän ensilinjan hoidossa taudista vapaan elinajan mediaani oli kapesitabiinimonoterapian yhteydessä 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1-6,2 kuukautta) ja XELIRI-hoidon yhteydessä 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli, 7,0-8,3 kuukautta, p = 0,0002). Ensilinjan XELIRI-hoitoon liittyi kuitenkin suurentunut maha-suolikanavan toksisuuden ja neutropenian esiintyvyys (XELIRI-hoidossa 26 % ja ensilinjan kapesitabiinihoidossa 11 %).

XELIRI-hoitoa on verrattu kolmessa satunnaistetussa tutkimuksessa 5-FU + irinotekaani –yhdistelmään (FOLFIRI) metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. XELIRI-hoito koostui kapesitabiinista 1000 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen viikon hoitosyklin päivinä 1−14 yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m^2 päivänä 1. Potilaat satunnaistettiin suurimmassa tutkimuksessa (BICC-C-tutkimus) joko avoimeen FOLFIRI-hoitoon (n = 144), 5-FU-hoitoon boluksena (mIFL) (n = 145) tai XELIRI-hoitoon (n = 141) ja heidät satunnaistettiin lisäksi kaksoissokkoutettuun hoitoon selekoksibilla tai lumelääkkeellä. Tautivapaan elinajan (PFS) mediaani oli FOLFIRI-ryhmässä 7,6 kuukautta, mIFL-ryhmässä 5,9 kuukautta (p=0,004 FOLFIRI-ryhmään verrattuna) ja XELIRI-ryhmässä 5,8 kuukautta (p=0,015). Kokonaiselinajan mediaani oli FOLFIRI-ryhmässä 23,1 kuukautta, mIFL-ryhmässä 17,6 kuukautta (p=0,09) ja XELIRI-ryhmässä 18,9 kuukautta (p=0,27). XELIRI-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi huomattavasti enemmän maha-suolikanavan toksisuutta FOLFIRI-hoitoon verrattuna (ripulia esiintyi XELIRI-hoidossa 48 %:lla ja FOLFIRI-hoidossa 14 %:lla potilaista).

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

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

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

Tiedot satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (Souglakos et al, 2012), jossa FOLFIRI + bevasitsumabi -hoitoa verrattiin XELIRI + bevasitsumabi -hoitoon, eivät osoittaneet hoitojen välillä merkittäviä eroja tautivapaan elinajan ja kokonaiselinajan suhteen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko FOLFIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää (ryhmä A, n = 167) tai XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää (ryhmä B, n = 166). Ryhmässä B käytettiin XELIRI-hoitona kapesitabiinia 1000 mg/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 siirtämisiä myöhempään ajankohtaan, annoksen pienentämisiä ja hoidon keskeyttämisiä.

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin II monikeskustutkimuksesta (AIO KRK 0604) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m^2 kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaanin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 120 potilasta satunnaistettiin muunnettuun XELIRI-hoitoon kapesitabiinin, irinotekaanin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 800 mg/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 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 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Tutkittavan potilasjoukon seurannan keskimääräinen kestoaika oli 26,2 kuukautta, ja hoitovasteet esitetään alla olevassa taulukossa.

Taulukko 8. Tutkimuksen AIO KRK keskeiset tehon tulokset

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

Metastaattisen kolorektaalisyövän toisen linjan yhdistelmähoito

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 irinotekaanin ja fluoropyrimidiinihoito-ohjelman yhdistelmää, satunnaistettiin saamaan joko XELOX- tai FOLFOX-4-hoitoa. Katso XELOX- ja FOLFOX-4-hoito-ohjelma (ilman lumelääkettä tai bevasitsumabia) taulukosta 6. XELOX-hoidon osoitettiin olevan vähintään yhtä tehokas (non-inferior) kuin FOLFOX-4 taudista vapaan elinajan suhteen sekä ennalta sovitut kriteerit täyttävien (per protocol) ryhmässä että intent-to-treat-ryhmässä (ks. taulukko 9). Tulokset osoittavat, että XELOX on kokonaiseloonjäämisajan 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 yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) osoittaneet, keskeisimmät tehoa koskevat tulokset

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
XELOX (PPP*: n = 251; ITT**: n = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: n = 252; ITT**: n = 314)	
Tutkimusryhmä	Mediaaniaika kyseiseen tapahtumaan (vrk)		Riskisuhde, HR (95 %:n luottamusväli)
Muuttuja: Taudista vapaa elinaika			
PPP	154	168	1,03 (0,87 - 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83 - 1,14)
Muuttuja: Kokonaiseloonjäämisaika			
PPP	388	401	1,07 (0,88 - 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87 - 1,23)
6 KK:N JATKOSEURANNAN ANALYYSI			
Tutkimusryhmä	Mediaaniaika kyseiseen tapahtumaan (vrk)		Riskisuhde, HR (95 %:n luottamusväli)
Muuttuja: Taudista vapaa elinaika			
PPP	154	166	1,04 (0,87 - 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83 - 1,14)
Muuttuja: Kokonaiseloonjäämisaika			
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 -populaatio

Edennyt mahasyöpä

Tulokset satunnaistetusta kliinisestä faasin III monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin verrokkiryhmää, tukevat kapesitabiinin käyttöä ensilinjan hoitona potilailla, joilla on edennyt mahasyöpä (ML17032-tutkimus). Tässä tutkimuksessa 160 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinia (annostuksella 1 000 mg/m^2 kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen 7 päivän tauko) ja sisplatiinia (80 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona joka kolmas viikko). Yhteensä 156 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU:ta (annostuksella 800 mg/m^2 päivässä jatkuvana infuusiona päivinä 1–5 joka kolmas viikko) ja sisplatiinia (80 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko). Kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoito oli vähintään yhtä tehokas kuin 5-FU yhdistettynä sisplatiiniin taudista vapaan elinajan suhteen (protokollan mukainen analyysi) (riskisuhde 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,63–1,04). Taudista vapaan elinajan (eli etenemisestä vapaan ajan) mediaani oli 5,6 kuukautta kapesitabiinilla + sisplatiinilla ja 5,0 kuukautta 5-FU:lla + sisplatiinilla. Eloonjäämisajan (kokonaiselinaika) kestoa koskeva riskisuhde oli yhdenmukainen taudista vapaan elinajan riskisuhteen kanssa (riskisuhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,64–1,13). Eloonjäämisajan mediaani oli 10,5 kuukautta kapesitabiinilla + sisplatiinilla ja 9,3 kuukautta 5-FU:lla + sisplatiinilla.

Tulokset kliinisestä faasin III satunnaistetusta monikeskustutkimuksesta, jossa verrattiin kapesitabiinia 5-FU:hun ja oksaliplatiinia sisplatiiniin, tukevat kapesitabiinin käyttöä ensilinjan hoitona potilailla, joilla on edennyt mahasyöpä (REAL-2 -tutkimus). Tässä tutkimuksessa 1 002 potilasta satunnaistettiin saamaan yhtä seuraavista neljästä hoitohaarasta 2x2 -faktoriaalisen mallin mukaisesti:

– ECF: Epirubisiinia (50 mg/m^2 boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), sisplatiinia (60 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja 5-FU:ta (200 mg/m^2 päivässä jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta).
– ECX: Epirubisiinia (50 mg/m^2 boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), sisplatiinia (60 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja kapesitabiinia (625 mg/m^2 kaksi kertaa päivässä jatkuvasti).
– EOF: Epirubisiinia (50 mg/m^2 boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), oksaliplatiinia (130 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja 5-FU:ta (200 mg/m^2 päivässä jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta).
– EOX: Epirubisiinia (50 mg/m^2 boluksena päivänä 1 joka kolmas viikko), oksaliplatiinia (130 mg/m^2 kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko) ja kapesitabiinia (625 mg/m^2 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). Kokonaiseloonjäämisajan mediaani oli 10,9 kuukautta kapesitabiini- ja 9,6 kuukautta 5-FU -pohjaisessa hoidossa. Kokonaiseloonjäämisajan mediaani oli 10,0 kuukautta sisplatiini- ja 10,4 kuukautta oksaliplatiinipohjaisessa hoidossa.

Kapesitabiinia on käytetty myös yhdistelmähoidossa oksaliplatiinin kanssa edenneen mahasyövän hoidossa. Kapesitabiinimonoterapiatutkimukset ovat osoittaneet kapesitabiinin tehon edenneessä mahasyövässä.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpää sekä edennyttä mahasyöpää koskeva meta-analyysi
Kuuden kliinisen lääketutkimuksen (tutkimukset SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) meta-analyysi tukee sitä, että kapesitabiini voisi korvata 5-FU:n mahasyövän hoidossa sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona. Yhdistetty analyysi käsittää tiedot 3 097 potilaasta, jotka olivat saaneet kapesitabiinia sisältänyttä hoito-ohjelmaa, ja tiedot 3 074 potilaasta, jotka olivat saaneet 5-FU:ta sisältänyttä hoito-ohjelmaa. Eloonjäämisajan mediaani oli 703 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 671 - 745) kapesitabiinia sisältänyttä hoito-ohjelmaa saaneilla ja 683 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 646 - 715) 5-FU:ta sisältänyttä hoito-ohjelmaa saaneilla potilailla. Kokonaiseloonjäämisajan 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

Paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän yhdistelmähoito kapesitabiinilla ja dosetakselilla
Tulokset yhdestä satunnaistetusta, kliinisestä faasin III monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin verrokkiryhmää, tukevat kapesitabiinin käyttöä yhdistelmähoitona dosetakselin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja joilla hoito sytotoksisella kemoterapialla, antrasykliini mukaan lukien, ei ole tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinin (annostuksella 1 250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) ja dosetakselin (75 mg/m^2 yhden tunnin i.v.-infuusiona joka kolmas viikko) yhdistelmähoitoa. 256 potilasta satunnaistettiin puolestaan hoitoon dosetakselilla yksinään (annostuksella 100 mg/m^2 yhden tunnin i.v.-infuusiona joka kolmas viikko). Eloonjäämisaika oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä (p = 0,0126). Eloonjäämisajan mediaani oli 442 päivää kapesitabiinilla + dosetakselilla ja 352 päivää dosetakselilla yksinään. Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen saavuttivat (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % kapesitabiinia + dosetakselia saaneista, ja 29,7 % dosetakseli yksinään saaneista potilaista; p = 0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää kapesitabiinilla + dosetakselilla ja 128 päivää dosetakselilla yksinään.

Kapesitabiinimonoterapia sen jälkeen, kun taksaaneja tai antrasykliiniä sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi, tai kun antrasykliinihoitoa ei voida antaa
Tulokset kahdesta kliinisestä faasin II monikeskustutkimuksesta tukevat kapesitabiinin käyttöä monoterapiana potilaille, joille solunsalpaajahoito taksaaneilla ja antrasykliineillä ei ole tuottanut tulosta tai joille antrasykliinihoito ei sovi. Näissä tutkimuksissa yhteensä 236 potilasta saivat hoitoa kapesitabiinilla (annostuksella 1 250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen yhden viikon tauko). Objektiiviset hoitovasteet olivat (tutkijoiden arvion mukaan) 20 % ensimmäisessä tutkimuksessa ja 25 % toisessa tutkimuksessa. Mediaaniajat taudin etenemiseen olivat vastaavasti 93 ja 98 päivää. Eloonjäämisajan mediaanit olivat 384 ja 373 päivää.

Kaikki käyttöaiheet

14 kliiniseen tutkimukseen perustuvassa meta-analyysissä, johon sisältyi yli 4 700:n potilaan hoitotiedot kapesitabiinimonoterapiasta sekä kapesitabiinin yhdistelmistä eri kemoterapiahoitojen kanssa useiden eri syöpätyyppien hoidossa (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyöpä), osoitettiin, että potilaat, joille kapesitabiinihoidon yhteydessä kehittyi käsi-jalkaoireyhtymä, saavuttivat pidemmän kokonaiseloonjäämisajan kuin potilaat, joilla ei ilmennyt käsi-jalkaoireyhtymää. Kokonaiseloonjäämisajan mediaanit olivat 1 100 vrk (95 %:n luottamusväli: 1 007–1 200) ja 691 vrk (95 %:n luottamusväli: 638–754). Riskisuhde (HR) oli 0,61 (95 %:n luottamusväli: 0,56–0,66).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kapesitabiinia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä paksusuolen ja peräsuolen adenokarsinooman, mahan adenokarsinooman ja rintasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 42 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kapesitabiinin farmakokinetiikkaa on selvitetty tutkimuksissa annosvälillä 502–3 514 mg/m^2/vrk. Kapesitabiinin, 5´-deoksi-5-fluorosytidiinin (5'-DFCR) ja 5´-deoksi-5-fluorouridiinin (5´-DFUR) farmakokineettiset muuttujat olivat samankaltaiset päivinä 1 ja 14. 5-FU:n AUC-arvo oli sen sijaan 30–35 % suurempi päivänä 14 verrattuna päivään 1. Kapesitabiiniannoksen pienentäminen vähentää systeemistä altistusta 5-FU:lle suhteessa enemmän kuin mitä annos pienenee, sillä aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen.

Imeytyminen
Suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen kapesitabiini imeytyy nopeasti ja ekstensiivisesti. Imeytymisen jälkeen kapesitabiini pilkkoutuu laajalti 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. Kun ruokailun jälkeen annettiin 1 250 mg:n/m^2 annos päivänä 14, oli kapesitabiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{max}, ilmaistuna mikrogrammoina/ml) 4,67; 5'-DFCR:n huippupitoisuus 3,05; 5'-DFUR:n huippupitoisuus 12,1; 5-FU:n huippupitoisuus 0,95; ja FBAL:n huippupitoisuus 5,46. Aika kapesitabiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max} tunteina) oli 1,50, ja vastaava aika 5'-DFCR:n osalta 2,00; 5'-DFUR:n osalta 2,00; 5-FU:n osalta 2,00; ja FBAL:n osalta 3,34. Kapesitabiinin $AUC_{0-\infty}$ (mikrog x tunti/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
Ihmisen plasmanäytteiden avulla *in vitro* suoritettujen tutkimusten avulla on todettu kapesitabiinin sitoutuvan proteiineihin (lähinnä albumiiniin) 54-prosenttisesti, 5´-DFCR:n 10-prosenttisesti, 5´-DFUR:n 62-prosenttisesti ja 5-FU:n 10-prosenttisesti.

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. Tymidiinifosforylaasi (ThyPase) aktivoi sitten

5´-DFUR:n edelleen. Katalyyttiseen aktivointiin osallistuvia entsyymejä on sekä kasvainkudoksessa että terveessä kudoksessa, mutta terveessä kudoksessa yleensä vähäisemmissä 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. Suun kautta otetun kapesitabiiniannoksen jälkeen kolorektaalisyöpäpotilaiden tuumorin ja sen viereisten kudosten 5-FU-pitoisuuksien suhde oli 3,2 (vaihteluväli 0,9–8,0). Tuumorin ja plasman 5-FU-pitoisuuksien suhde oli puolestaan 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 normaalikudokseen verrattuna. Immunohistokemiallisten tutkimusten perusteella tymidiinifosforylaasia näyttäisi suurimmaksi osaksi esiintyvän kasvainten stroomasoluissa.

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) pilkkoo 5-FU:n edelleen vähemmän toksiseksi dihydro-5-fluorourasiiliksi (FUH2). Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkaan, jolloin muodostuu 5-fluoro-ureidopropionihappoa (FUPA). Lopulta beeta-ureido-propionaasi pilkkoo FUPA:n edelleen alfa-fluoro-beeta-alaniiniksi (FBAL), joka erittyy virtsaan. Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) aktiivisuus on reaktionopeutta rajoittava vaihe. DPD:n puute voi johtaa lisääntyneeseen kapesitabiinitoksisuuteen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

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

Yhdistelmähoito
Faasin I -tutkimuksessa, jossa selvitettiin kapesitabiinin vaikutusta joko dosetakselin tai paklitakselin farmakokinetiikkaan ja päinvastoin, ei havaittu kapesitabiinilla olevan vaikutusta dosetakselin tai paklitakselin farmakokinetiikkaan (C_{max}- ja AUC-arvoihin); eikä dosetakselilla tai paklitakselilla olevan vaikutusta 5'-DFUR:n farmakokinetiikkaan.

Erityispotilasryhmien farmakokinetiikka
Kapesitabiinihoitoa (annostuksella 1 250 mg/m^2 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 johtuvaa maksan vajaatoimintaa
Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella kapesitabiinin biologinen hyötyosuus ja potilaan altistus 5-FU:lle saattavat olla suuremmat sellaisilla syöpäpotilailla, joilla on maksametastaaseista johtuva lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joilla vajaatoimintaa ei ole. Tietoja vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden farmakokinetiikasta ei ole.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoimintaa
Lievästä - vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä syöpäpotilailla suoritetussa farmakokineettisessä tutkimuksessa ei nähty viitteitä siitä, että kreatiniinipuhdistumalla olisi vaikutusta muuttumattoman lääkeaineen tai 5-FU:n farmakokinetiikaan. Kreatiniinipuhdistumalla havaittiin olevan merkitystä systeemiselle 5´-DFUR-altistukselle (kun kreatiniinipuhdistuma pienenee 50 %:lla, 5´-DFUR:n AUC-arvo suurenee 35 %) ja FBAL-altistukselle (kun kreatiniinipuhdistuma pienenee 50 %:lla, FBAL:n AUC-arvo suurenee 114 %). FBAL on metaboliitti, jolla ei ole antiproliferatiivista vaikutusta.

Iäkkäät potilaat

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

Etniset tekijät
Kun kapesitabiinia annettiin suun kautta 825 mg/m^2 kaksi kertaa päivässä 14 vuorokauden ajan, japanilaisilla potilailla (n = 18) havaittiin noin 36 % pienempi C_{max}- ja 24 % pienempi AUC-arvo verrattuna valkoihoisiin (n = 22). Japanilaisilla potilailla myös FBAL:n C_{max}-arvo oli noin 25 % pienempi ja AUC-arvo 34 % pienempi kuin valkoihoisilla. Näiden erojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Altistumisessa muille metaboliiteille (5'-DFCR, 5'-DFUR ja 5-FU) ei ollut merkittävää eroa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa kokeissa 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 (1 379 mg/m^2/vrk) jälkeen.

Hiirillä suoritetussa, kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa kapesitabiini ei osoittanut merkkejä karsinogeenisuudesta.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
laktoosi
mikrokiteinen sellloosa
hypromelloosi
kroskarmelloosinatrium,magnesiumstearaatti.

Tabletin päällyste
makrogoli (400)
hypromelloosi

titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/PE/PVDC-alumiini-läpipainolevy, jossa 10 kalvopäällysteistä tablettia. Jokainen pakkaus sisältää 60 tablettia.

Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/PE/PVDC-alumiini-läpipainolevy, jossa 10 kalvopäällysteistä tablettia. Jokainen pakkaus sisältää 120 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeita sytostaattien turvallisesta käsittelystä on noudatettava.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

TEVA B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/12/761/001

Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/12/761/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305,
74770 Opava-Komarov
Tsekin Tasavalta

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**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei oleellinen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkokotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletit sisältävät myös laktoosia, ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA B.V.
Computerweg 10, 3542DR Utrecht,
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/761/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Capecitabine Teva 150 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainolevy

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkokotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Tabletit sisältävät myös laktoosia, ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

120 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

TEVA B.V.
Computerweg 10, 3542DR Utrecht,
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/761/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Capecitabine Teva 500 mg tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainolevy

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Capecitabine Teva on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Capecitabine Teva -valmistetta
3. Miten Capecitabine Teva -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Capecitabine Teva -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Capecitabine Teva on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

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

Älä ota Capecitabine Teva -valmistetta
- jos olet allerginen kapesitabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Kerro lääkärille, jos tiedät olevasi allerginen tai yliherkkä tälle lääkkeelle.
- 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 tiedät, ettei sinulla ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymin (DPD:n) aktiivisuutta (täydellinen DPD-puutos)
- jos saat tai olet viimeksi kuluneiden neljän viikon aikana saanut brivudiinia osana *Herpes zoster* -infektion (vesirokko tai vyöruusu) hoito-ohjelmaa.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Capecitabine Teva -valmistetta
- jos tiedät, että sinulla on osittainen dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymin (DPD:n) aktiivisuuden puute
- jos jollain sukulaisellasi on osittainen tai täydellinen dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymiaktiivisuuden puutos
- jos sinulla on jokin maksa- tai munuaissairaus
- jos sinulla on tai on ollut sydänvaivoja (esim. epäsäännölliset sydämen lyönnit tai rinta-, leuka- ja selkäkipuja, jotka aiheutuvat fyysisestä rasituksesta ja liittyvät ongelmiin sydämen verenkierrossa)
- jos sinulla on jokin aivosairaus (esim. aivoihin levinnyt syöpä tai hermovaurio (neuropatia))
- jos sinulla on kalsiumin epätasapaino (todetaan verikokeiden avulla)
- jos sinulla on diabetes
- jos ruoka ja juoma eivät pysy vatsassasi vaikean pahoinvoinnin ja oksentelun takia
- jos sinulla on ripuli
- jos sinulla on nestevaje tai saat sellaisen
- jos sinulla on elimistön ionien epätasapaino (elektrolyyttihäiriö, todetaan laboratoriokokeiden avulla)
- jos sinulla on aiemmin ollut silmävaivoja, koska silmiäsi saattaa olla tarpeen seurata tehostetusti
- jos sinulla on vaikea ihoreaktio.

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

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

Muut lääkevalmisteet ja Capecitabine Teva
Ennen kuin aloitat tämän lääkehoidon, kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä on erittäin tärkeää, sillä useamman kuin yhden lääkkeen samanaikainen käyttö voi voimistaa tai heikentää muiden lääkkeiden vaikutuksia.

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

Jos olet ottanut brivudiinia sinun pitää odottaa vähintään 4 viikkoa brivudiinihoidon jälkeen ennen kuin aloitat kapesitabiinitablettien ottamisen. Katso myös kohta "Älä käytä Capecitabine Teva -valmistetta".

Lisäksi sinulla on syytä erityiseen varovaisuuteen, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
- kihtilääkkeet (allopurinoli)
- verta ohentavat lääkevalmisteet (kumariini, varfariini)
- kouristuskohtausten tai vapinan hoitoon tarkoitetut lääkkeet (fenytoiini)

- tietyt lääkkeet, joita käytetään eri syöpien tai virusinfektion hoitoon (interferoni alfa) tai
- sädehoito ja tietyt syöpälääkkeet (foliinihappo, oksaliplatiini, bevasitsumabi, sisplatiinia, irinotekaania)
- foolihapon puutoksen hoitoon käytettyjä lääkkeitä.

Capecitabine Teva ruuan ja juoman kanssa
Ota Capecitabine Teva -lääkkeesi viimeistään 30 minuuttia aterian jälkeen.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
Jos olet tai epäilet olevasi raskaana, et saa käyttää Capecitabine Teva -valmistetta.
Et saa imettää Capecitabine Teva -hoidon aikana etkä 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen.
Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä Capecitabine Teva -hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.
Jos olet miespotilas ja naiskumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä Capecitabine Teva -hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Capecitabine Teva saattaa aiheuttaa huimausta, pahoinvointia tai väsymystä. Näin ollen on mahdollista, että Capecitabine Teva voi vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

Capecitabine Teva sisältää laktoosia
Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Capecitabine Teva -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.

Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen ja annosvälin. Capecitabine Teva -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 (m^2) 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 m^2. 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 m^2. Tässä tapauksessa hänen tulee ottaa viisi 500 mg:n tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

Saattaa olla, että yksi annos koostuu *150 mg:n* ja *500 mg:n* tablettien yhdistelmästä.
- Ota lääkärin määräämä tablettiyhdistelmä **aamuin ja illoin**.
- Ota tabletit viimeistään **30 minuuttia ruokailun jälkeen** (aamupala ja päivällinen). **Niele tabletit kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa murskata eikä paloitella. Jos et kykene nielemään Capecitabine Teva -tabletteja kokonaisina, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.**
- On tärkeää, että otat kaikki lääkkeesi lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Capecitabine Teva -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 (m^2). Lisäksi tablettien ottoajanjaksot voivat poiketa edellä mainitusta (esim. jatkuvasti joka päivä ilman taukoja).

Jos otat enemmän Capecitabine Teva -valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos otat enemmän Capecitabine Teva -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 suolessa tai suussa, suolisto- tai mahakipu tai verenvuoto suolesta tai mahasta tai luuydinlama (tietyntyyppisten verisolujen määrän väheneminen). Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista.

Jos unohdat ottaa Capecitabine Teva -valmistetta
Jätä unohtunut annos ottamatta. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jatka sen sijaan hoitoasi seuraavasta alkuperäisen suunnitelman mukaisesta annoksesta normaalisti, ja tarkista mahdolliset jatkotoimet lääkäriltäsi.

Jos lopetat Capecitabine Teva -valmisteen oton
Capecitabine Teva -hoidon lopettamisesta ei aiheudu haittavaikutuksia. Jos käytät kumariinivalmistetta verenohennuslääkkeenä (esim. fenprokumonia), lääkäri saattaa joutua muuttamaan verenohennuslääkkeesi annostusta, kun Capecitabine Teva -hoito lopetetaan.

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

LOPETA heti Capecitabine Teva -tablettien käyttö ja ota yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:
- ***Ripuli:*** Jos ulostuskertojesi määrä lisääntyy vähintään neljällä kerralla vuorokaudessa verrattuna normaaliin tilanteeseen, tai jos sinulla on ripulia yöllä.
- ***Oksentelu:*** Jos oksennat useammin kuin kerran vuorokaudessa.
- ***Pahoinvointi:*** Jos menetät ruokahalusi tai nauttimasi ruokamäärä on huomattavasti pienempi kuin tavallisesti.
- ***Stomatiitti:*** Jos suuhusi ja/tai kurkkuusi ilmaantuu kipua, punoitusta, turvotusta tai haavaumia.
- ***Käsi-jalkaoireyhtymä:*** Jos sinulla ilmenee käsien ja/tai jalkojen 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 koet rintakehän keskelle paikallistuvaa rintakipua, erityisesti jos tätä ilmenee 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.
- ***DPD:n puutos:*** Jos sinulla on todettu DPD:n puutos, sinulla on tavanomaista suurempi riski, että Capecitabine Teva -tableteista aiheutuu hoidon alkuvaiheessa äkillisesti ilmaantuvia haittoja

sekä vaikea-asteisia, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia (esim. suutulehduksia, limakalvotulehduksia, ripulia, neutropeniaa ja hermoston haittavaikutuksia).
- ***Angioedeema:*** Hakeudu välittömästi hoitoon, jos huomaat jonkin seuraavista oireista, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa: lähinnä kasvoissa, huulissa, kielessä tai kurkussa esiintyvä turvotus, joka vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä, kutina ja ihottuma. Nämä voivat olla angioedeeman oireita.

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

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

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

Kun kapesitabiinia käytetään yksinään, yleisimpiä haittavaikutuksia (joita ilmenee useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä) ovat edellä mainittujen lisäksi:
- vatsakipu
- ihottuma, kuiva tai kutiseva iho
- väsymys
- heikentynyt ruokahalu (ruokahaluttomuus).

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

Muita haittavaikutuksia ovat:

Yleisiä haittavaikutuksia (joita voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä) ovat:
- veren valko- tai punasolumäärän väheneminen (todettu tutkimuksissa)
- nestevaje, painon lasku
- unettomuus (insomnia)
- masennus
- päänsärky, väsymys
- huimaus, ihon tuntohäiriöt (puutumiset ja pistelyt), makuaistimusten muutokset
- silmä-ärsytys, silmien lisääntynyt kyyneleritys, silmien punoitus (konjunktiviitti)
- laskimotulehdus (tromboflebiitti)
- hengästyneisyys, nenäverenvuodot. yskä, nuha
- huuliherpes tai muu herpestulehdus
- keuhko- tai hengitystietulehdukset (esim. keuhkokuume tai keuhkoputkentulehdus)
- suolistoverenvuodot, ummetus, ylävatsakivut, ruoansulatusvaivat, ilmavaivat, kuiva suu
- ihottuma, lievä hiustenlähtö (alopesia), ihon punoitus, kuiva iho, kutiseva iho, ihon värjäytyminen, ihon hilseily, ihotulehdus, kynsiin liittyvät häiriöt
- nivel-, raaja-, rinta- tai selkäkivut
- kuume, raajojen turvotus, huonovointisuus
- ongelmia maksan toiminnassa (todetaan verikokeiden avulla) ja veren kohonnut bilirubiinin määrä (maksan erittämää)

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (joita voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta) ovat:
- verenmyrkytys, virtsatietulehdus, ihotulehdus, nenä- ja nielutulehdus, sieni-infektiot (mukaan lukien infektiot suussa), influenssa, vatsatauti, hampaiden märkäpesäkkeet
- ihonalaiset möykyt (lipoomat)

- verisolujen mukaan lukien verihiutaleiden määrän väheneminen, veren oheneminen (todetaan laboratoriokokeiden avulla)
- allergia
- diabetes, veren matala kaliumtaso, aliravitsemus, veren korkea triglyseriditaso
- sekavuustilat, paniikkikohtaukset, masentunut mieliala, heikentynyt seksuaalinen halu
- puhevaikeudet, muistihäiriöt, koordinaatiohäiriöt, tasapainohäiriöt, pyörtyminen, hermovaurio (neuropatia), tuntoaistimushäiriöt
- näön hämärtyminen tai kahtena näkeminen
- pyörrytys, korvakipu
- rytmihäiriöt ja sydämentykytys, rintakipu ja sydänkohtaus
- syvä laskimoveritulppa, korkea tai alhainen verenpaine, kuumat aallot, kylmät raajat, purppuran väriset näppylät
- keuhkoembolia (keuhkolaskimotukos), keuhkon kasaan painautuminen, veriyskökset, astma, hengenahdistus rasituksen yhteydessä
- ohutsuolen tukkeuma, nesteen kertyminen vatsaan, ohut- tai paksusuolitulehdus, vatsa- tai ruokatorvitulehdus, alavatsakivut, epämukava tunne vatsassa, närästys, verta ulosteissa
- keltatauti (ihon ja silmien keltaisuus)
- ihohaavaumat ja rakkulat, auringonvalon aiheuttamat ihoreaktiot, kämmenten punerrus, kasvojen turvotus tai kasvokivut
- nivelten turvotus tai jäykkyys, luustokivut, lihasheikkous tai -jäykkyys
- nesteen kertyminen munuaisiin, lisääntynyt virtsaamistarve öisin, virtsanpidätyskyvyttömyys, verivirtsaisuus, veren kreatiniiniarvon nousu (merkki munuaisten toimintahäiriöstä)
- tavallisesta poikkeavat verenvuodot emättimestä
- turvotus, vilunväristys ja jäykkyys

Harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta):
- angioedeema (turvotus lähinnä kasvoissa, huulissa, kielessä tai kurkussa, kutina ja ihottuma)

Jotkin edellä mainituista haittavaikutuksista ovat yleisempiä silloin, kun kapesitabiinia käytetään yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa. Muita tässä yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia ovat seuraavat:

Yleisiä haittavaikutuksia (joita voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä) ovat:
- alentunut veren natrium-, magnesium- tai kalsiummäärä, kohonnut verensokeri (hyperglykemia)
- hermosärky
- tinnitus, heikentynyt kuulo
- laskimotulehdus
- hikka, äänimuutokset
- kipu tai muuttunut/poikkeava tunne suussa, leukakipu
- liikahikoilu, yöhikoilu
- lihaskouristukset
- virtsaamisvaikeus, verivirtsaisuus, proteiinia virtsassa
- mustelmat tai reaktiot pistoskohdassa (samanaikaisen pistettävän lääkityksen aiheuttamia)

Harvinaisia haittavaikutuksia (joita voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta) ovat:
- kyynelkanavan ahtautuminen tai tukkeutuminen
- maksan vajaatoiminta
- tulehdus joka johtaa sapenerityksen häiriöön tai sappitiehyiden tukkeumaan (kolestaattinen hepatiitti)
- tietynlaiset muutokset EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä) (pidentynyt QT-aika)
- rytmihäiriöt (mukaan lukien kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia ja bradykardia)
- silmätulehdus, josta aiheutuu silmäkipua ja mahdollisesti näkökyvyn häiriöitä
- ihotulehdus, josta aiheutuu immuunijärjestelmäsairauden vuoksi punaisia, hilseileviä läiskiä

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (joita voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestätuhannesta) 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 sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Capecitabine Teva -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (”EXP”) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Capecitabine Teva sisältää
- Vaikuttava aine on kapesitabiini.
  Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
  Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.
  Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
  Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

- Muut aineet ovat:
  Tabletin ydin: laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, hypromelloosi, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.
  Tabletin päällyste: makrogoli 400, hypromelloosi, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172), punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Capecitabine Teva 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pitkulainen, kaksoiskupera, vaalean persikansävyinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”C” ja toiselle puolelle ”150”.

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

Capecitabine Teva 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pitkulainen, kaksoiskupera, vaalean persikansävyinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”C” ja toiselle puolelle ”500”.

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

Myyntiluvan haltija

TEVA B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Alankomaat

Valmistaja

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tsekin Tasavalta

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu/.