

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ecansya 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ecansya 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg laktoosia.

Ecansya 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg kapesitabiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15 mg laktoosia.

Ecansya 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

Ecansya 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, pitkänomaisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden pituus on 14,6 mm ja leveys 6,7 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”300” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Ecansya 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ecansya on tarkoitettu käytettäväksi:

- liitännäishoitona potilaille, joilta on poistettu kirurgisesti luokan III (Dukesin C-luokka)

paksusuolisyöpä (ks. kohta 5.1).

- metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon (ks. kohta 5.1).
- ensivaiheen yhdistelmähoitona platinajohdannaisen kanssa potilaille, joilla on edennyt mahasyöpä (ks. kohta 5.1).
- yhdistelmähoitona dosetakselin (ks. kohta 5.1) kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, kun sytotoksinen solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi. Aikaisempiin hoitoihin on kuuluttava antrasykliini.
- monoterapiana potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, sen jälkeen kun taksaaneja ja antrasykliiniä sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi tai kun jatkohoitoa antrasykliinillä ei voida käyttää.

4.2 Annostus ja antotapa

Kapesitabiinia tulisi käyttää ainoastaan antineoplastisten lääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin määräyksellä. Kaikkia potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin ensimmäisen hoitotakson aikana.

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

Annostus

Suosittelava annostus (ks. kohta 5.1):

Monoterapia

Paksusuoli-, kolorektaali- ja rintasyöpä

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

Yhdistelmähoito

Paksusuoli-, kolorektaali- ja mahasyöpä

Yhdistelmähoitossa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos on pienennettävä 800–1000 mg:aan/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko. Annosteltaessa lääkettä jatkuvasti annosta alennetaan 625 mg:aan/m² kaksi kertaa vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Yhdistelmähoitossa irinotekaanin kanssa suositeltu aloitusannos on 800 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko, kun hoitoon on yhdistetty irinotekaaniansos 200 mg/m² päivänä 1. Bevasitumabin sisällyttäminen yhdistelmähoitoon ei vaikuta kapesitabiinin aloitusannokseen. Kapesitabiinin ja sispaltiinin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi saada esilääkityksenä riittävä nesteytys sekä antiemeettejä ennen sispaltiinin antoa sispaltiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Oksaliplatiinin valmisteyhteenvedon mukaista esilääkitystä antiemeeteillä suositellaan potilaille, jotka saavat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoitoa. Luokan III paksusuolisyöpää sairastavien potilaiden liitännäishoidon hoitosuositus on 6 kuukautta.

Rintasyöpä

Yhdistelmähoitona dosetakselin kanssa suositeltu kapesitabiinin aloitusannos metastasoituneen rintasyövän hoidossa on 1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko, ja dosetakselin annos 75 mg/m² yhden tunnin i.v.-infusiona joka kolmas viikko. Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi käyttää esilääkityksenä jotakin oraalista kortikosteroidia, kuten deksametasonia, ennen dosetakselin antoa. Esilääkityksen annostusohjeet löytyvät dosetakselin valmisteyhteenvedosta.

Ecansyan annoksen laskeminen

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

	Annostaso 1250 mg/m ² (2 kertaa vuorokaudessa)					
	Täysi annos 1250 mg/m ²	Tablettien (150 mg, 300 mg ja/tai 500 mg) lukumäärä kerta-annosta kohti (joka annos annetaan aamuin ja illoin)			Alennettu annos (75 %) 950 mg/m ²	Alennettu annos (50 %) 625 mg/m ²
Kehon pinta-ala (m ²)	Kerta-annos (mg)	150 mg	300 mg	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1500	-	-	3	1150	800
1,27 - 1,38	1650	1	-	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	-	1	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	-	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	-	1	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	-	5	2000	1300
≥ 2,19	2800	-	1	5	2150	1450

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

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

Annoksen säätäminen hoidon aikana

Yleistä

Kapesitabiinihoidon aiheuttamaa toksisuutta voidaan hallita oireenmukaisella hoidolla ja/tai lääkkeen annosta säätämällä (hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen). Pienennettyä annostusta ei myöhemmin pidä nostaa. Hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella ilman annoksen alentamista tai hoidon keskeytystä, jos hoitavan lääkärin mukaan on epätodennäköistä, että toksisuus muuttuu vakavaksi tai henkeä uhkaavaksi. Esimerkkejä tällaisista toksisuuksista ovat hiustenlähtö, poikkeava makuaisti ja kynsimuutokset. Kapesitabiinia käyttäville potilaille pitää kertoa, että hoito on keskeytettävä välittömästi, jos kohtalaisia tai vakavia toksisuusoireita ilmenee. Toksisuuden takia

ottamatta jääneitä kapesitabiiniannoksia ei tule ottaa myöhemmin. Toksisuusoireiden ilmaantuessa annosta suositellaan säädettäväksi seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Taulukko 3 Kapesitabiiniannoksen pienentäminen (kolmen viikon jakso tai jatkuva hoito)

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

* Luokituksena käytettiin ”National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity (versio 1)” -luokitusta (Kanadan kansallisen syöpäinstituutin kliinisen tutkimusryhmän tavallisten haittavaikutusten luokitus) tai ”Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program US National Cancer Institute (versio 4)” -luokitusta. Käsi-jalkaoireyhtymä ja hyperbilirubinemia, katso kohta 4.4.

Hematologia

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

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

Kapesitabiiniannoksen säätäminen, jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia kolmen viikon jaksoissa yhdistelmähoidoissa, tulisi tehdä taulukon 3 mukaisesti ja yhdistelmähoidossa käytetyn lääkkeen annoksen säätäminen kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetojen mukaisesti.

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

Jos hoitava lääkäri ei pidä hoitojakson aikana esiintyviä toksisuusoireita kapesitabiiniin liittyvinä,

kapesitabiinihoitoa voidaan jatkaa ja toisen lääkkeen annosta säätää kyseisen valmisteen valmisteyhteenvetdon mukaisesti.

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

Tätä ohjetta noudatetaan kaikissa käyttöaiheissa ja kaikilla erityisryhmillä.

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

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

Annoksen säätäminen erityisryhmiä varten:

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Kapesitabiinimonoterapiassa alkuannoksen säätäminen ei ole tarpeen. Hoitoon liittyviä asteen III tai IV haittavaikutuksia esiintyi kuitenkin useammin iäkkäillä (yli 60-vuotiaat) kuin nuoremmilla potilailla.

Käytettäessä kapesitabiinia yhdistelmähoidossa muiden lääkkeiden kanssa, vanhemmat potilaat (yli 65-vuotiaat) kokivat enemmän asteen III tai IV haittavaikutuksia, mukaan lukien hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia, verrattuna nuorempiin potilaisiin. On suositeltavaa, että yli 60-vuotiaita seurataan tarkoin kapesitabiinihoidon aikana.

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Ecansya-tabletit niellään kokonaisina veden kera 30 minuutin kuluessa ruokailun jälkeen. Ecansya-tabletteja ei saa murskata eikä paloitella.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annostusta rajoittavat toksisuusoireet

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

Ripuli

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

Nestevajaus

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

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

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

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

Asteen III käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsien ja/tai jalkojen ihon vetistävänä hilseilyinä, haavaumina, rakkuloiden puhkeamisena iholla ja vaikeana kipuna, jotka hankaloittavat potilaan

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

Sydäntoksisuus

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

Hypo- tai hyperkalsemia

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

Keskus- tai ääreishermoston sairaudet

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

Diabetes mellitus tai elektrolyyttitasapainohäiriöt

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

Antikoagulanttihoito kumariinijohdannaisilla

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

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

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

$\leq 3,0 \times \text{ULN}$ tai kun maksan aminotransferaasiarvot ovat laskeneet $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puute:

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 Ecansya-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 Ecansya-hoidon aloittamista suositellaan optimaalisten ennen hoitoa tapahtuvien testaamisen menetelmien epävarmuuksista huolimatta. Soveltuvat kliiniset ohjeet on otettava huomioon.

Munuaisten vajaatoiminta voi johtaa veren urasiilipitoisuuden suurentumiseen, johon liittyy väärän DPD:n puutoksen diagnoosin riski potilailla, joilla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Kapesitabiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

DPD-puutoksen genotyyppinen luonnehdinta

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

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

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

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

Heterotsygoottisen c.1905+1G>A-genotyypin esiintymistiheys kaukasialaisten DPYD-geenissä on noin 1 %, c.2846A>T:n 1,1 %, c.1236G>A/HapB3-varianttien 2,6–6,3 % ja c.1679T>G:n 0,07–0,1 %.

Tiedot näiden neljän DPYD-variantin esiintymistiheydestä muissa kuin kaukasialaispopulaatioissa ovat rajalliset. Tällä hetkellä näiden neljän DPYD-variantin (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) katsotaan käytännössä puuttuvan afrikkalaista (afrikkalaisamerikkalaista) tai aasialaista alkuperää olevilta populaatioilta.

DPD-puutoksen fenotyyppinen luonnehdinta

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

Uraasiilin kohonneeseen pitoisuuteen ennen hoitoa liittyy lisääntynyt toksisuusriski. Täydellistä ja osittaista DPD-puutosta määrittäviin urasiilikynnystasoihin liittyvästä tiedystä 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. Veren urasiilipitoisuutta on tulkittava varoen potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. edellä oleva kohta ”DPD:n puutoksen testaaminen”).

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

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

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutukset muun samanaikaisen lääkityksen kanssa

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

Sytokromi P-450 2C9 –substraattit: 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.

Antikoagulanttihoito kumariinijohdannaisilla: Muutoksia hyytymisparametreissa ja/tai verenvuototaipumuksessa on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet kapesitabiinia ja kumariinijohdannaista antikoagulanttia (esim. varfariinia tai fenprokumonia) samanaikaisesti. Nämä

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lääke-ruokainteraktiot

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/miesten ja naisten ehkäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa kapesitabiinihoidon aikana. Jos potilas kuitenkin tulee raskaaksi kapesitabiinihoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Luotettavaa ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen kapesitabiiniannoksen jälkeen.

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

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Tietoja Ecansyan vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Keskeisiin Ecansya-tutkimuksiin 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

Ecansyalla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kapesitabiini saattaa aiheuttaa huimausta, väsymystä ja pahoinvointia.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on lueteltu kapesitabiinimonoterapiaan liittyvät haittavaikutukset, joiden syy-yhteyden kapesitabiiniin tutkija on arvioinut mahdolliseksi, todennäköiseksi tai epätodennäköiseksi. Vastaavasti taulukossa 5 on lueteltu kapesitabiiniyhdistelmähoidon haittavaikutukset useissa käyttöaiheissa eri

kemoterapiahoidoissa. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kapesitabiinimonoterapia

Taulukossa 4 esitetään kapesitabiinimonoterapiaan liittyneet haittavaikutukset, jotka perustuvat kolmen päätutkimuksen ja yli 1900 potilaan turvallisuustietojen yhdistettyyn analyysiin (tutkimukset M66001, SO14695 ja SO14796). Haittavaikutukset on lisätty vastaavaan yleisyysluokkaan haittavaikutusten kokonaisesiintyvyyden mukaan yhdistetyssä analyysissä.

Taulukko 4 Yhteenveto hoitoon liittyneistä haittavaikutuksista, joita raportoitiin kapesitabiinimonoterapiaa saaneilla potilailla

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

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

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

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

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

Kapesitabiiniyhdistelmähoito

Taulukossa 5 esitetään kapesitabiiniyhdistelmähoitoon liittyneet haittavaikutukset eri kemoterapiahoidoissa ja useassa käyttöaiheessa. Ne perustuvat turvallisuustietoihin yli 3000 potilaan aineistosta. Haittavaikutukset on lisätty vastaavaan yleisyydenluokkaan (hyvin yleinen ja yleinen) päätutkimuksissa olevan korkeimman esiintyvyyden perusteella. Taulukossa 5 on lueteltu vain ne haittavaikutukset, joita kapesitabiiniyhdistelmähoidossa on raportoitu kapesitabiinimonoterapiassa havaittujen haittojen **lisäksi** (ks. taulukko 4) tai joita on **esiintynyt enemmän** kuin kapesitabiinimonoterapiassa (ks. taulukko 4). Melko harvinaiset haittavaikutukset, joita raportoitiin kapesitabiiniyhdistelmähoidossa toisen lääkkeen kanssa, ovat yhdenmukaisia kapesitabiinimonoterapiassa tai toisen lääkkeen monoterapiassa (kirjallisuudessa ja/tai kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa) raportoitujen haittavaikutusten kanssa.

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

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

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

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Käsi-jalkaoireyhtymä (ks. kohta 4.4):

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

Meta-analyysi perustuu 14 kliiniseen tutkimukseen, joissa on hoidettu yli 4700 potilasta joko kapesitabiinin monoterapialla tai kapesitabiinilla yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useassa eri käyttöaiheessa (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyvässä). Kaikenasteisia käsi-jalkaoireyhtymiä esiintyi 2066 (43 %) potilaalla 239 päivän (mediaaniaika, 95 %:n luottamusväli 201, 288) kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta. Yhdistämällä kaikki tutkimukset seuraavat kovariaatit korreloivat tilastollisesti merkitsevästi I käsi-jalkaoireyhtymän lisääntyneeseen esiintymisriskiin: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), pienenevä kumulatiivinen kapesitabiiniannos (0,1*kg), lisääntynyt suhteellinen annosintensiteetti ensimmäisen 6 viikon aikana, hoitoajan pidentäminen (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäys), naissukupuoli ja hyvä ECOG-suorituskyvyn lähtötaso (0 vs ≥ 1).

Ripuli (ks. kohta 4.4):

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

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

Sydäntoksisuus (ks. kohta 4.4):

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

Enkefalopatia:

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

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.

Eritisyryhmät

Läkkäät (ks kohta 4.2):

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

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

Sukupuoli:

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

Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2):

Kun analysoitiin kapesitabiinimonoterapian turvallisuutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoimintaa, havaittiin hoitoon liittyneiden asteiden III ja IV haittavaikutusten ilmaantuvuuden olleen suurempi näillä potilailla verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten vajaatoimintaa ei ollut. Ilmaantuvuus oli 36 % niiden potilaiden ryhmässä, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa, n = 268; 41 % potilasryhmässä, joilla oli lievä vajaatoiminta, n = 257, ja 54 % potilasryhmässä, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, n = 59 (ks. kohta 5.2). Annoksen pienentämiseen oli useammin tarvetta potilailla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (44 %) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (33 %) tai joilla oli lievä vajaatoiminta (32 %). Hoidon keskeyttäminen alkuvaiheessa oli myös yleisempää keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (21 % kahden ensimmäisen 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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Akuutin yliannostuksen ilmenemismuodot ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, limakalvotulehdus, ruoansulatuskanavan ärsytys ja verenvuoto sekä luuytimen heikentynyt toiminta.

Hoito

Yliannostuksen lääkehoitoon kuuluvat tavanomaiset terapeutiset ja elintoimintoja tukevat hoidot, joiden tavoitteena on kliinisten oireiden korjaaminen sekä niistä aiheutuvien mahdollisten komplikaatioiden ennaltaehkäisy.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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 entsyymattisen vaiheen kautta (ks. kohta 5.2). Aktivaatioketjun viimeiseen, 5-FU:ta synnyttävään vaiheeseen osallistuvaa entsyymiä, tymidiinifosforylaasia (ThyPase), on tuumorikudoksessa, mutta myös normaaleissa kudoksissa, joskin pienempiä määriä. Ihmisen syöpää kuvaavissa malleissa, joissa käytetään toisista lajeista peräisin olevia kudossiirteitä, kapesitabiinilla osoittautui olevan synergistinen vaikutus yhdessä dosetakselin kanssa. Tämän syynä voi olla dosetakselin aiheuttama tymidiinifosforylaasin lisääntyminen.

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

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä:

Kapesitabiinimonoterapia liitännäishoitona paksusuolisyövässä

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä liitännäishoitona paksusuolisyöpäpotilailla, joilla on asteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (XACT-tutkimus, M66001). Tässä tutkimuksessa 1987 potilasta satunnaistettiin saamaan joko kapesitabiinihoitoa (1250 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi yhden viikon tauko; kolmen viikon hoitajaksoja jatkettiin 24 viikon ajan) tai 5-FU:ta ja leukovoriinia (Mayo-hoito: 20 mg/m² leukovoriinia laskimoon, jota seurasi 425 mg/m² 5-FU:ta boluksena laskimoon päivinä 1–5 joka 28. päivä 24 viikon ajan). Kapesitabiini oli vähintään yhtä tehokas kuin laskimoon annettu 5-FU/LV tautivapaan elinajan suhteen protokollan mukaisella potilasjoukolla (riskisuhte 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,80–1,06). Kun koko satunnaistettu potilasjoukko huomioitiin, tilastollinen testi osoitti seuraavia tautivapaan elinajan ja kokonaiselinajan riskisuhteita (kapesitabiini vs. 5-FU/LV): 0,88 (95 %:n luottamusväli 0,77–1,01; p = 0,068) ja 0,86 (95 %:n luottamusväli 0,74–1,01; p = 0,060). Tilastollisessa analyysissä seuranta-ajan mediaani oli 6,9 vuotta. Etukäteen suunnitellussa Coxin monimuuttuja-analyysissä kapesitabiini oli tehokkaampi kuin 5-FU/LV boluksena. Seuraavat tekijät määriteltiin etukäteen

mukaanottokriteereiksi tilastollisen analyysimallin suunnitelmassa: ikä, aika leikkauksesta satunnaistamiseen, sukupuoli, CEA:n lähtötaso, imusolmukkeiden lähtötaso ja maa. Koko satunnaistetussa potilasjoukossa kapesitabiini oli tehokkaampi kuin 5-FU/LV-annostelu tautivapaassa elinajassa (riskisuhde 0,849; 95 %:n luottamusväli 0,739–0,976; $p = 0,0212$) kuten myös kokonaiselinajassa (riskisuhde 0,828; 95 %:n luottamusväli 0,705–0,971; $p = 0,0203$).

Kapesitabiiniyhdistelmähoito liitännäishoitona paksusuolisyövässä

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

Kapesitabiinimonoterapia metastaattisessa kolorektaalisyövässä

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

Ensilinjan yhdistelmähoito metastaattisessa kolorektaalisyövässä

Tulokset kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmiä käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä ensilinjan hoitona yhdessä oksaliplatiinin tai oksaliplatiinin ja bevasitumabin kanssa metastaattisessa kolorektaalisyövässä (NO16966-tutkimus). Tutkimus muodostui kahdesta vaiheesta: ensimmäisessä vaiheessa 634 potilasta satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään (XELOX tai FOLFOX-4) ja toisessa vaiheessa käytettiin 2x2-faktorimallia, jossa 1401 potilasta satunnaistettiin neljään eri hoitoryhmään: XELOX + plasebo, FOLFOX-4 + plasebo, XELOX + bevasitumabi ja FOLFOX-4 + bevasitumabi. Katso hoito-ohjelmat taulukosta 6.

Taulukko 6 Hoitokaaviot tutkimuksessa NO16966 (metastaattinen kolorektaalisyöpä)

	Hoito	Aloitussannos	Annostuskaavio
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1, 2 viikon välein Leukovoriini päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein 5-fluorourasiili boluksena/infuusiona laskimoon päivinä 1 ja 2, 2 viikon välein
	Leukovoriini	200 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	
	5-fluorourasiili	400 mg/m ² boluksena	

		laskimoon, jonka jälkeen 600 mg/m ² 22 tunnin infuusiona laskimoon	
	Plasebo tai bevasitsumabi	5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1 ennen FOLFOX-4-hoitoa, 2 viikon välein
XELOX tai XELOX+ bevasitsumabi	Oksaliplatiini	130 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiini päivänä 1, 3 viikon välein Kapesitabiini suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan, jonka jälkeen 1 viikon tauko
	Kapesitabiini	1000 mg/m ² suun kautta 2 kertaa vuorokaudessa	
	Plasebo tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona laskimoon	Päivänä 1 ennen XELOX-hoitoa, 3 viikon välein
5-fluorourasiili: bolusinjektio laskimoon heti leukovoriinin jälkeen			

Kun XELOX-hoitoa saaneita tutkimusryhmiä verrattiin yleisesti FOLFOX-4-hoitoa saaneisiin tutkimusryhmiin, XELOX-hoidon havaittiin olleen taudista vapaalla eloonjäämisellä osoitettuna vähintään yhtä tehokas (non-inferior) sekä hoitoa saamaan soveltuvilla potilailla että intention-to-treat-potilasryhmässä (ks. taulukko 7). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 7). XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmän ja FOLFOX-4-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmän vertailu toteutettiin ennalta määritellyn eksploraatiivisen analyysin avulla. XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä oli tässä alaryhmien vertailussa taudista vapaan eloonjäämisen suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä (riskisuhde 1,01; 97,5 %:n luottamusväli 0,84–1,22). Intent-to-treat-ryhmän seuranta-ajan mediaani oli ensisijaisten analyysien ajankohtana 1,5 vuotta. Myös tiedot analyysistä vuoden jatkoseuranta-ajan jälkeen on esitetty taulukossa 7. Kuitenkaan hoidon aikainen taudista vapaa eloonjäämisanalyysi (PFS) ei vahvistanut yleisen PFS- ja kokonaiselinaika (OS) -analyysien tuloksia: XELOX- ja FOLFOX-4-hoitojen riskisuhde (HR) oli 1,24 ja 97,5 %:n luottamusväli 1,07–1,44. Vaikka herkkyysanalyysit osoittavat hoito-ohjelmien erojen sekä kasvaimen arvioinnin ajoituksen vaikuttavan hoidon aikaan PFS-analyysiin, täydellistä selitystä tälle tulokselle ei ole.

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

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
	XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N = 967; ITT**: N = 1017)	FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1017)	
Tutkimus-ryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
EPP	241	259	1,05 (0,94; 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93; 1,16)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
EPP	577	549	0,97 (0,84; 1,14)

ITT	581	553	0,96 (0,83; 1,12)
VUODEN JATKOSEURANTA			
Tutkimus-ryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
EPP	242	259	1,02 (0,92; 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91; 1,12)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
EPP	600	594	1,00 (0,88; 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88; 1,12)

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

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

XELIRI-hoitoa on verrattu kolmessa satunnaistetussa tutkimuksessa 5-FU + irinotekaani – yhdistelmään (FOLFIRI) metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. XELIRI-hoito koostui kapesitabiinista 1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen viikon hoitosyklin päivinä 1–14 yhdistettynä irinotekaaniannoon 250 mg/m² päivänä 1. Potilaat satunnaistettiin suurimmassa tutkimuksessa (BICC-C-tutkimus) joko avoimeen FOLFIRI-hoitoon (n = 144), 5-FU-hoitoon boluksena (mIFL) (n = 145) tai XELIRI-hoitoon (n = 141) ja heidät satunnaistettiin lisäksi kaksoissokkoutettuun hoitoon selekoksibilla tai lumelääkkeellä. Tautivapaan elinajan (PFS) mediaani oli FOLFIRI-ryhmässä 7,6 kuukautta, mIFL-ryhmässä 5,9 kuukautta (p=0,004 FOLFIRI-ryhmään verrattuna) ja XELIRI-ryhmässä 5,8 kuukautta (p=0,015). Kokonaiselinajan mediaani oli FOLFIRI-ryhmässä 23,1 kuukautta, mIFL-ryhmässä 17,6 kuukautta (p=0,09) ja XELIRI-ryhmässä 18,9 kuukautta (p=0,27). XELIRI-hoitoa saaneilla potilailla esiintyi huomattavasti enemmän maha-suolikanavan toksisuutta FOLFIRI-hoitoon verrattuna (ripulia esiintyi XELIRI-hoidossa 48 %:lla ja FOLFIRI-hoidossa 14 %:lla potilaista).

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

Tutkimuksessa, jonka julkaisivat Skof et al., potilaat satunnaistettiin joko FOLFIRI- tai XELIRI-

hoitoon. Kokonaisvasteluku oli XELIRI-ryhmässä 49 % ja FOLFIRI-ryhmässä 48 % ($p=0,76$). Hoidon päätyttyä 37 %:lla XELIRI-ryhmän potilaista ja 26 %:lla FOLFIRI-ryhmän potilaista ei ollut näyttöä sairaudesta ($p=0,56$). Toksisuus oli samankaltaista kummassakin hoitoryhmässä lukuun ottamatta neutropeniaa, jota esiintyi yleisemmin FOLFIRI-hoitoa saaneilla potilailla.

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

Tiedot satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (Souglakos et al, 2012), jossa FOLFIRI + bevasitsumabi -hoitoa verrattiin XELIRI + bevasitsumabi -hoitoon, eivät osoittaneet hoitojen välillä merkittäviä eroja tautivapaan elinajan ja kokonaiselinajan suhteen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko FOLFIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää (ryhmä A, $n = 167$) tai XELIRI-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmää (ryhmä B, $n = 166$). Ryhmässä B käytettiin XELIRI-hoitona kapesitabiiniä 1000 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa 14 päivän ajan yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m^2 päivänä 1. FOLFIRI + bevasitsumabi- ja XELIRI + bevasitsumabi -ryhmien tautivapaan elinajan (PFS) mediaani oli 10,0 ja 8,9 kuukautta, $p=0,64$, kokonaiselinaika oli 25,7 ja 27,5 kuukautta, $p=0,55$ ja vasteluvut olivat 45,5 ja 39,8 %, $p=0,32$. XELIRI + bevasitsumabi -hoitoa saaneilla potilailla raportoitiin merkittävästi yleisemmin ripulia, kuumeista neutropeniaa ja käsi-jalkaoireyhtymää verrattuna FOLFIRI + bevasitsumabi -ryhmään, mistä aiheutui huomattavasti enemmän hoidon siirtämisistä myöhempään ajankohtaan, annoksen pienentämisistä ja hoidon keskeyttämisistä.

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

Taulukko 8 Tutkimuksen AIO KRK keskeiset tehon tulokset

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

Yhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoitona

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin III kliinisestä monikeskustutkimuksesta (NO16967) saadut

tiedot tukevat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin käyttöä yhdistelmänä toisen linjan hoitona metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon. Tässä tutkimuksessa 627 metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavaa potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin ensilinjan hoitona irinotekaaniin ja fluoropyrimidiinihoito-ohjelman yhdistelmää, satunnaistettiin saamaan joko XELOX- tai FOLFOX-4-hoitoa. Katso XELOX- ja FOLFOX-4-hoito-ohjelma (ilman plaseboa tai bevasitumabia) taulukosta 6. XELOX-hoidon osoitettiin olevan vähintään yhtä tehokas (non-inferior) kuin FOLFOX-4 taudista vapaan eloonjäämisen suhteen sekä ennalta sovitut kriteerit täyttävien (per protocol) ryhmässä että intent-to-treat-ryhmässä (ks. taulukko 9). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisaajan 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 jatko seurannan jälkeen tehtyjen analyysien tulokset on esitetty taulukossa 9.

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

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
	XELOX (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)	FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Tutkimus-ryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
PPP	154	168	1,03 (0,87; 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83; 1,14)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
PPP	388	401	1,07 (0,88; 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87; 1,23)
KUUDEN KUUKAUDEN JATKOSEURANTA			
Tutkimus-ryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
PPP	154	166	1,04 (0,87; 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83; 1,14)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
PPP	393	402	1,05 (0,88; 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86; 1,21)

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

Edennyt mahasyöpä

Tulokset kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä ensivaiheen hoitona potilailla, joilla on edennyt mahasyöpä (ML17032-tutkimus). Tässä tutkimuksessa 160 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinihoitoa (1000 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen seurasi 7 päivän tauko) ja sisplatiinia (80 mg/m² kahden tunnin infuusiona joka kolmas viikko). Yhteensä 156 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU:ta (800 mg/m² päivässä jatkuvana infuusiona päivinä 1–5 joka kolmas viikko) ja sisplatiinia (80 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 joka kolmas viikko). Kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoito oli vähintään yhtä tehokas kuin 5-FU yhdistettynä

sisplatiiniin etenemismuutoksen elinajan suhteen (protokollan mukainen analyysi) (riskisuhde 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,63–1,04). Etenemismuutoksen elinajan mediaani oli 5,6 kuukautta (kapesitabiini + sispaltiini) ja 5,0 kuukautta (5-FU + sispaltiini). Eloojäämisajan (kokonaiselinaika) kestoa koskeva riskisuhde oli yhdenmukainen etenemismuutoksen elinajan riskisuhteen kanssa (riskisuhde 0,85; 95 %:n luottamusväli 0,64–1,13). Eloojäämisajan mediaani oli 10,5 kuukautta (kapesitabiini + sispaltiini) ja 9,3 kuukautta (5-FU + sispaltiini).

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

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

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

Kapesitabiinia on käytetty myös yhdistelmähoidossa oksaliplatiinin kanssa edenneen mahasyövän hoidossa. Kapesitabiinin monoterapiatutkimukset osoittavat kapesitabiinin tehon edenneessä mahasyövässä.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä sekä edennyt mahasyöpä: meta-analyysi

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

Rintasyöpä

Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoido paikallisesti edenneessä tai metastasoituneessa rintasyövässä

Tulokset yhdestä kliinisestä faasin III tutkimuksesta (satunnaistettu, verrokkiryhmää käyttäen tehty monikeskustutkimus) tukevat kapesitabiinin käyttöä yhdistelmähoidona dosetakselin kanssa potilailla, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja joille hoito sytotoksisella kemoterapialla, antrasykliini mukaan lukien, ei tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin kapesitabiinin (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka

jälkeen viikon tauko) ja dosetakselin (75 mg/m^2 yhden tunnin i.v.-infuusiona joka kolmas viikko) yhdistelmähoitoon. 256 potilasta satunnaistettiin hoitoon dosetakselilla yksinään (100 mg/m^2 yhden tunnin i.v.-infuusiona joka kolmas viikko). Eloönjäämis aika oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä ($p = 0,0126$). Eloönjäämisajan mediaani oli 442 päivää (kapesitabiini + dosetakseli) ja 352 päivää (dosetakseli yksinään). Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen sai (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % (kapesitabiini + dosetakseli) ja 29,7 % (dosetakseli yksinään); $p = 0,0058$. Aika taudin etenemiseen oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saavassa ryhmässä ($p < 0,0001$). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää (kapesitabiini + dosetakseli) ja 128 päivää (dosetakseli yksinään).

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

Tulokset kahdesta kliinisestä faasin II tutkimuksesta (monikeskustutkimuksia) tukevat kapesitabiinin käyttöä monoterapiana potilaille, joille solunsalpaajahoito taksaaneilla ja antrasykliineillä ei tuottanut tulosta tai joille antrasykliinihoito ei sovi. Näissä tutkimuksissa yhteensä 236 potilasta hoidettiin kapesitabiinilla (1250 mg/m^2 kaksi kertaa vuorokaudessa, jonka jälkeen yhden viikon tauko). Objektiivinen hoitovaste oli (tutkijoiden arvion mukaan) 20 % (ensimmäisessä tutkimuksessa) ja 25 % (toisessa tutkimuksessa). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 93 ja 98 päivää. Eloönjäämisajan mediaani oli 384 ja 373 päivää.

Kaikki käyttöaiheet

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset kapesitabiinia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa paksusuolisyöpä, kolorektaalisyöpä, mahasyöpä ja rintasyöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kapesitabiinin farmakokinetiikkaa on selvitetty tutkimuksissa annosvälillä $502\text{--}3514 \text{ mg/m}^2/\text{päivä}$. Kapesitabiinin 5'-deoksi-5-fluorosytidiinin (5'-DFCR) ja 5'-deoksi-5-fluorouridiinin (5'-DFUR) farmakokineettiset muuttujat eivät eronneet päivinä 1 ja 14. 5-FU:n AUC-arvo oli 30–35 % korkeampi päivänä 14 verrattuna päivään 1. Kapesitabiiniannoksen pienentäminen vähentää systeemistä altistusta 5-FU:lle suhteessa enemmän, sillä aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ei ole lineaarinen.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

plasmanäytteistä.

Biotransformaatio

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

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

Eliminaatio

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

Yhdistelmähoito

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

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

Munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminnasta (asteeltaan lievästä vaikeaan) kärsivillä syöpäpotilailla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ei nähty viitteitä siitä, että kreatiniinipuhdistumalla olisi vaikutusta muuttumattoman lääkeaineen tai 5-FU:n farmakokinetiikkaan. Kreatiniinipuhdistumalla havaittiin olevan merkitystä systeemiselle 5'-DFUR-altistukselle (kun kreatiniinipuhdistuma pienenee 50 %:lla, 5'-DFUR:n AUC kasvaa 35 %) ja FBAL-altistukselle (kun kreatiniinipuhdistuma pienenee 50 %:lla, FBAL:n AUC kasvaa 114 %). FBAL on

metaboliitti, jolla ei ole antiproliferatiivista vaikutusta.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Kroskarmelloosinatrium

Hypromelloosi (E-5)

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

- *Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit*
Hypromelloosi (6cps)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)

- *300 mg kalvopäällysteiset tabletit*
Hypromelloosi (6cps)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)

- *Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit*
Hypromelloosi (6cps)
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, punainen (E 172)
Rautaoksidi, keltainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini- tai PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa yksi tablettiliuska sisältää 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot: 30, 60 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeita sytostaattien turvallisesta käsittelystä on noudatettava.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

- *Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset*

30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/001
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/002
120 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/003

- *PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset*
30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/004
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/005
120 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/006

Ecansya 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

- *Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset*
30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/007
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/008
120 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/009

- *PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset*
30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/010
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/011
120 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/012

Ecansya 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

- *Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset*
30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/013
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/014
120 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/015

- *PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset*
30 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/016
60 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/017
120 kalvopäällysteistä tablettia: EU/1/12/763/018

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2012

Uudistamispäivämäärä: 9. joulukuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

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 toimitamisvaatimukset 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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

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

Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

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

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset

EU/1/12/763/001 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/002 60 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/003 120 kalvopäällysteistä tablettia

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

EU/1/12/763/004 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/005 60 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/006 120 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ecansya 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

monikieliset läpipainopakkaukset:

Ecansya 150 mg tabletit

kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

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

Ecansya 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
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

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset

EU/1/12/763/007 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/008 60 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/009 120 kalvopäällysteistä tablettia

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

EU/1/12/763/010 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/011 60 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/012 120 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ecansya 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ecansya 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

monikieliset läpipainopakkaukset:

Ecansya 300 mg tabletit

kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

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

Ecansya 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
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

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset

EU/1/12/763/013 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/014 60 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/015 120 kalvopäällysteistä tablettia

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

EU/1/12/763/016 30 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/017 60 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/12/763/018 120 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ecansya 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ecansya 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

monikieliset läpipainopakkaukset:

Ecansya 500 mg tabletit

kapesitabiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

KRKA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ecansya 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ecansya 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ecansya 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
kapesitabiini

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, 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 Ecansya on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ecansya-valmistetta
3. Miten Ecansya-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ecansya-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ecansya on ja mihin sitä käytetään

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

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

Ecansya-valmistetta voidaan käyttää joko pelkästään tai yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ecansya-valmistetta

Älä ota Ecansya-valmistetta

- jos olet allerginen kapesitabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Sinun on kerrottava hoitavalle lääkärille, jos tiedät olevasi allerginen tai yliherkkä tälle lääkkeelle.
- jos sinulla on aiemmin ollut vaikea-asteinen reaktio fluoropyrimidiinihoitoon (syöpälääkkeiden ryhmä, johon mm. fluorourasiili kuuluu) yhteydessä
- jos olet raskaana tai imetät
- jos sinulla on vaikea-asteista veren valkosolujen tai verihiutaleiden vähyyttä (leukopenia, neutropenia tai trombositopenia)
- jos sinulla on vaikea-asteinen maksa- tai munuaissairaus
- jos tiedät, ettei sinulla ole lainkaan dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymin (DPD:n) aktiivisuutta (täydellinen DPD-puutos)
- jos sinua hoidetaan tai on hoidettu viimeisen 4 viikon aikana brivudiinilla osana *herpes zoster* -hoitoa (vesirokko tai vyöruusu).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ecansya-valmistetta

- jos tiedät, että sinulla on osittainen dihydropyrimidiinidehydrogenaasientsyymien (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. sydämen rytmihäiriöitä tai fyysisestä rasituksesta aiheutunutta rinta-, leuka- ja selkäkipua tai sydämen verenkierron häiriöitä)
- jos sinulla on jokin aivosairaus (esim. aivoihin levinnyt syöpä tai hermovaurio (neuropatia))
- jos sinulla on kalsiumtasapainon häiriöitä (todetaan verikokeen avulla)
- jos sinulla on diabetes (sokeritauti)
- jos ruoka ja juoma eivät pysy vatsassasi vaikean pahoinvoinnin ja oksentelun takia
- jos sinulla on ripuli
- jos sinulla on tai on kehittymässä elimistön kuivumistila
- jos sinulla on veren ionitasapainon häiriöitä (elektrolyyttien tasapainohäiriöitä, jotka todetaan verikokeen avulla)
- jos sinulla on aiemmin ollut silmävaivoja, koska silmiäsi saattaa olla tarpeen seurata tehostetusti
- jos sinulla on vaikea ihoreaktio.

DPD-puutos

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

Lapset ja nuoret

Ecansya-valmistetta ei ole tarkoitettu lapsille ja nuorille. Älä anna Ecansya-valmistetta lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Ecansya

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

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

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

Lisäksi, ole erityisen varovainen, jos käytät jotain seuraavista:

- kihtilääkettä (allopurinolia)
- verta ohentavaa lääkettä (kumariinia, varfariinia)
- lääkettä epilepsiaan tai vapinaan (fenytoinia)
- interferoni alfaa
- sädehoitoa ja tiettyjä syöpälääkkeitä (foliinihappoa, oksaliplatiinia, bevasitsumabia, sisplatiinia, irinotekaania)
- foolihapon puutoksen hoitoon käytettyjä lääkkeitä.

Ecansya ruoan ja juoman kanssa

Ota Ecansya -tabletit viimeistään 30 minuuttia ruokailun 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. Ecansya-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana eikä silloin, kun epäilee olevansa raskaana.

Ecansya-hoidon aikana ja 2 viikkoon viimeisen annoksen jälkeen ei saa imettää.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää luotettavaa ehkäisyä Ecansya-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ecansya voi aiheuttaa huimausta, pahoinvointia tai väsymystä. Siksi on mahdollista, että Ecansyalla on vaikutusta autonajokykyysi sekä kykyysi käyttää koneita.

Ecansya sisältää laktoosia

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

3. Miten Ecansya-valmistetta otetaan

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

Kapesitabiinia saa määrätä vain syöpälääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri.

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

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

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

- Ota lääkärin määräämä tablettiyhdistelmä **aamuin ja illoin**.
- Ota tabletit viimeistään **30 minuuttia ruokailun jälkeen** (aamupala ja päivällinen). **Niele tabletit kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa murskata eikä paloitella. Jos et kykene nielemään Ecansya-tabletteja kokonaisina, käänny terveydenhuollon ammattilaisen puoleen.**
- On tärkeää, että otat kaikki lääkkeesi lääkärin ohjeiden mukaisesti.

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

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

Jos otat enemmän Ecansya-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Ecansya-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota heti yhteys lääkäriin ennen seuraavan annoksen ottamista.

Jos otat kapesitabiinia huomattavasti enemmän kuin sinulle on määrätty, sinulle saattaa ilmaantua seuraavia haittavaikutuksia: pahoinvointia tai oksentelua, ripulia, suoliston tai suun tulehdus tai haavauma, suoliston tai mahan kipu tai verenvuoto tai luuydinloma (tietäntytyppisten verisolujen väheneminen). Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita.

Jos unohtat ottaa Ecansya-valmistetta

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

Jos lopetat Ecansya-valmisteen käytön

Kapesitabiini-hoidon lopettamisesta ei aiheudu haittavaikutuksia. Jos käytät kumariinivalmistetta verenohennuslääkkeenä (sisältää esim. fenprokumia), lääkäri saattaa joutua muuttamaan verenohennuslääkkeesi annostusta kapesitabiini-hoidon loputtua.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

LOPETA heti Ecansyan ottaminen ja ota yhteys lääkäriisi, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

- **Ripuli:** Jos ulostuskertojesi määrä lisääntyy neljällä tai tätä useammalla kerralla vuorokaudessa verrattuna normaaliin tilanteeseen tai 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 on 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 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 Ecansya-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 lääkäriisi, jos haittavaikutukset kuitenkin jatkuvat. Lääkärisi saattaa suositella lääkkeen 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.

Pelkkää Ecansya-valmistetta annosteltaessa hyvin yleisiä haittavaikutuksia (useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä) ovat edellä mainittujen lisäksi:

- vatsakipu
- ihottuma, kuiva tai kutiseva iho
- väsymys
- ruokahalun menetys (anoreksia)

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

Muita haittavaikutuksia ovat:

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

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

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

- veren infektio, virtsatieinfektio, ihon infektio, nenän ja kurkun infektiot, sieni-infektiot (myös suun sieni-infektio), influenssa, maha-suolitulehdus, hampaan märkäpesäke
- kyhmyt ihon alla (lipooma)
- verisolujen, kuten verihiutaleiden, väheneminen, veren oheneminen (todetaan verikokeen avulla)
- allergia
- diabetes (sokeritauti), pienentynyt veren kaliumpitoisuus, aliravitsemus, suurentunut veren triglyseridipitoisuus
- sekavuustila, paniikkikohtaus, alakuloisuus, heikentynyt sukupuoli-vietti
- puhevaikeudet, muistin huononeminen, liikkeiden koordinaatiokyvyn katoaminen, tasapainohäiriöt, pyörtäminen, hermovaurio (neuropatia) ja tuntoaistin häiriöt
- näön sumeneminen tai kahtena näkeminen
- kiertohuimaus, korvakipu
- epäsäännölliset sydämen lyönnit ja sydämentykytys (sydämen rytmihäiriöt), rintakipu ja sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- syvien verisuonten tukokset, korkea tai matala verenpaine, kuumat aallot, kylmät raajat,

- purppuranväriset pilkut ihossa
- keuhkoverisuonten tukokset (keuhkoembolia), keuhkon painuminen kasaan, veren yskiminen, astma, hengenahdistus raskautuksessa
- suolitukos, nesteen kertyminen vatsaonteloon, ohut- tai paksusuoli-, maha tai ruokatorvitulehdus, kipu vatsan alaosassa, epämiellyttävä tunne vatsassa, närästys (ruokasulan nousu mahasta takaisin ruokatorveen), verta ulosteissa
- keltaisuus (ihon ja silmien keltaisuus)
- ihon haavaumat ja rakkulat ihossa, auringonvalosta aiheutuvat ihoreaktiot, kämmenten punoitus, kasvojen turpoaminen ja kipu
- nivelten turpoaminen tai jäykkyys, luukipu, lihasten heikkous tai jäykkyys
- nesteen kertyminen munuaisiin, tihtynyt virtsaamistarve yöaikaan, virtsankarkailu, verta virtsassa, suurentunut veren kreatiniinipitoisuus (viittaa munuaisten toimintahäiriöön)
- epätavallinen verenvuoto emättimestä
- turvotus (edeema), vilunväristykset ja kankeus.

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

- angioedeema (turvotus lähinnä kasvoissa, huulissa, kielessä tai kurkussa, kutina ja ihottuma)

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

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

- pienentynyt veren natrium-, magnesium- tai kalsiumpitoisuus, suurentunut verensokeripitoisuus
- hermokipu
- korvien soiminen tai suhina (tinnitus), kuulonmenetys
- laskimotulehdus
- hikka, äänen muuttuminen
- suun kipu tai muuttuneet/poikkeavat tuntemukset suussa, leukakipu
- hikoilu, yöhikoilu
- lihaskouristukset
- virtsaamisvaikeudet, verta tai valkuaisaineita virtsassa
- mustelmat tai reaktiot pistoskohdassa (aiheutuu samaan aikaan annetuista muista lääkkeistä).

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

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

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10 000:sta) 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. Ecansya-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kartonkikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

PVC/PVdC/alumiiniläpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

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 Ecansya sisältää

- Vaikuttava aine on kapesitabiini. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg, 300 mg tai 500 mg kapesitabiinia.
- Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Laktoosi, kroskarmelloosinatrium, hypromelloosi (E-5), mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.

Päällyste

Ecansya 150 mg:n tabletin päällyste

Hypromelloosi (6cps), titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi (E 172), talkki.

Ecansya 300 mg:n tabletin päällyste

Hypromelloosi (6cps), titaanidioksidi (E 171), talkki.

Ecansya 500 mg:n tabletin päällyste

Hypromelloosi (6cps), titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi, punainen rautaoksidi (E 172), talkki.

Ks. kohta 2: ”Ecansya sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

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

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

Ecansya -tabletteja on saatavana läpipainopakkauksina (alumiini-alumiini- ja PVC/PVdC-alumiini), jotka sisältävät 30, 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България
KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika
KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti
KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España
KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France
KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland
LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia
KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος
KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Lietuva
UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg
KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge
KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich
KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska
KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal
KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România
KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija
KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika
KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland
KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige
KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

United Kingdom (Northern Ireland)
KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUVAN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kapesitabiinia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Huomioiden saatavilla olevat kirjallisuudesta peräisin olevat tiedot, jotka osoittavat, että munuaisten vajaatoimintaan liittyy suurentunut veren urasiilipitoisuus, joka voi johtaa väärään DPD:n puutoksen diagnoosiin ja kapesitabiinin aliannostukseen, PRAC totesi, että kapesitabiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kapesitabiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CHMP katsoo, että kapesitabiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CHMP suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.