

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabine Koanaa 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Capecitabine Koanaa 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Capecitabine Koanaa 150 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg kapesitabiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg laktoosia ja sisältää myös natriumia.

Yksi Capecitabine Koanaa 500 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg laktoosia ja sisältää myös natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

150 mg:

Vaaleanpinkki, kapselin muotoinen, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 11,5 mm ja leveys 5,5 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”CAP” ja toisella puolella on merkintä ”150”.

500 mg:

Tummanpinkki, kapselin muotoinen, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 16,0 mm ja leveys 8,5 mm, ja jonka toisella puolella on merkintä ”CAP” ja toisella puolella on merkintä ”500”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Capecitabine Koanaa on tarkoitettu käytettäväksi:

- liitännäishoitoon potilaille, joilta on poistettu kirurgisesti levinneisyysasteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (ks. kohta 5.1).
- metastaatista kolorektaalisyövän hoitoon (ks. kohta 5.1).
- edenneen mahasyövän ensilinjan yhdistelmähoitoon platinajohdokseen perustuvassa hoito-ohjelmassa (ks. kohta 5.1).

- paikallisesti edenneen tai metastaattisen rintasyövän yhdistelmähoitoon dosetakselin (ks. kohta 5.1) kanssa, kun sytotoksinen kemoterapia ei ole tehonnut. Potilaan aiempiin hoitoihin on kuuluttava antrasykliini.
- paikallisesti edenneen tai metastaattisen rintasyövän monoterapiaan, kun taksaaneja ja antrasykliiniä sisältävä kemoterapiaohjelma ei ole tehonnut tai kun jatkohoitoa antrasykliinillä ei voida käyttää.

4.2 Annostus ja antotapa

Capecitabine Koanaa saa määrätä vain antineoplastisten lääkevalmisteiden käyttöön perehtynyt lääkäri. Potilaan tarkkaa seuranta suositellaan ensimmäisen hoitajakson aikana.

Hoito on keskeytettävä, jos tauti etenee tai jos potilaalla ilmenee sietämätöntä toksisuutta. Taulukoissa 1 ja 2 on esitetty vakioannoksen ja sitä pienemmän annoksen laskeminen kehon pinta- alan mukaan Capecitabine Koanaa aloitusannoksista $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ ja $1000\ \text{mg}/\text{m}^2$.

Annostus

Suositusannostus (ks. kohta 5.1):

Monoterapia

Paksusuoli-, kolorektaali- ja rintasyöpä

Monoterapiassa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos paksusuolisyövän liitännäishoidossa, metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa tai paikallisesti edenneen tai metastaattisen rintasyövän hoidossa on $1250\ \text{mg}/\text{m}^2$ kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja illalla; vastaa kokonaisvuorokausiannosta $2\ 500\ \text{mg}/\text{m}^2$) 14 päivän ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko. Levinneisyysasteen III paksusuolisyövän liitännäishoidon suositeltu kokonaiskesto on 6 kuukautta.

Yhdistelmähoito

Paksusuoli-, kolorektaali- ja mahasyöpä

Yhdistelmähoidossa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos on pienennettävä määrään $800\text{--}1000\ \text{mg}/\text{m}^2$, jos annos annetaan kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko. Jatkuvässä hoidossa annos pienennetään määrään $625\ \text{mg}/\text{m}^2$ kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Yhdistelmähoidossa irinotekaanin kanssa suositeltu aloitusannos on $800\ \text{mg}/\text{m}^2$ kapesitabiinia kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko, yhdistettynä irinotekaaniannokseen $200\ \text{mg}/\text{m}^2$ päivänä 1. Kapesitabiinin aloitusannos pysyy samana, vaikka yhdistelmähoito sisältäisi bevasitumabia. Kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoidossa potilaalle on ennen sisplatiinia aloitettava sisplatiinin valmisteyhteenvedon mukainen esilääkitys riittävän nesteytyksen säilyttämiseksi ja pahoinvoinnin estämiseksi. Kapesitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoitoa saavalle potilaalle suositellaan oksaliplatiinin valmisteyhteenvedon mukaista esilääkitystä antiemeeteillä. Levinneisyysasteen III paksusuolisyövän liitännäishoidon suositeltu kesto on 6 kuukautta.

Rintasyöpä

Metastaattisen rintasyövän yhdistelmähoidossa dosetakselin kanssa kapesitabiinin suositeltu aloitusannos on $1250\ \text{mg}/\text{m}^2$ kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko. Dosetakseliannos $75\ \text{mg}/\text{m}^2$ infusoidaan yhden tunnin kuluessa laskimoon kolmen viikon välein. Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoidossa potilaalle on ennen dosetakselia aloitettava dosetakselin valmisteyhteenvedon mukaisesti esilääkitys suun kautta otettavalla kortikosteroidilla, esimerkiksi deksametasonilla.

Capecitabine Koanaa -annoksen laskeminen

Taulukko 1: Vakioannoksen ja pienennetyn annoksen laskeminen kehon pinta-alan mukaan kapesitabiinin aloitusannoksesta 1250 mg/m²

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

Taulukko 2: Vakioannoksen ja pienennetyn 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 ja/tai 500 mg) lukumäärä kertaannosta kohti (joka annos annetaan aamuin ja illoin)		Alennettu annos (75 %) 750 mg/m ²	Alennettu annos (50 %) 500 mg/m ²
Kehon pintaala (m ²)	Kerta-annos (mg)	150 mg	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1150	1	2	800	600
1,27–1,38	1300	2	2	1000	600
1,39–1,52	1450	3	2	1100	750
1,53–1,66	1600	4	2	1200	800
1,67–1,78	1750	5	2	1300	800
1,79–1,92	1800	2	3	1400	900
1,93–2,06	2000	-	4	1500	1000
2,07–2,18	2150	1	4	1600	1050
≥ 2,19	2300	2	4	1750	1100

Annostuksen muuttaminen hoidon aikana

Yleistä

Kapesitabiinihoidon aiheuttamaa toksisuutta voidaan hoitaa oireenmukaisesti ja/tai annosta muuttamalla (hoito keskeytetään tai annosta pienennetään). Kertaalleen pienennettyä annosta ei saa myöhemmin suurentaa. Hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella annosta pienentämättä tai hoitoa keskeyttämättä, jos toksisuuden muuttuminen vakavaksi tai henkeä uhkaavaksi ei hoitavan lääkärin arvion mukaan ole todennäköistä. Tällaisia toksisuuksia ovat esimerkiksi hiustenlähtö, makuuainin muutokset ja kynsimuutokset. Kapesitabiinia käyttäville potilaille pitää kertoa, että hoito on keskeytettävä heti, jos

keskivaikeita tai vaikeita toksisuusoireita ilmenee. Toksisuuden takia ottamatta jääneitä kapesitabiiniannoksia ei tule ottaa myöhemmin. Toksisuuden ilmaantuessa suositellaan seuraavia annosmuutoksia:

Taulukko 3: Kapesitabiiniannoksen muuttaminen (3 viikon jakso tai jatkuva hoito)

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

*Toksisuus määritelty jommankumman seuraavan luokituksen mukaan: National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group (NCIC CTG) Common Toxicity Criteria (versio 1) tai Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of the Cancer Therapy Evaluation Program US National Cancer Institute (versio 4). Käsi-jalka-oireyhtymä ja hyperbilirubinemia, katso kohta 4.4.

Hematologia

Kapesitabiinihoitoa ei saa antaa potilaalle, jonka neutrofiilimäärä lähtötilanteessa on $< 1,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttimäärä on $< 100 \times 10^9/l$. Kapesitabiinihoito on lopetettava, jos hoitojakson aikaiset ylimääräiset laboratoriotulokset osoittavat neutrofiilimäärän laskevan alle $1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrän laskevan alle $75 \times 10^9/l$.

Annosmuutokset, jos toksisuutta ilmenee yhdistelmähoidossa, jossa kapesitabiinia käytetään 3 viikon jaksoissa

Jos toksisuutta ilmenee yhdistelmähoidossa, jossa kapesitabiinia käytetään 3 viikon jaksoissa, on kapesitabiiniannosta muutettava edellä olevan taulukon 3 mukaan ja yhdistelmähoidossa käytettyjen muiden lääkkeiden annoksia näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetojen mukaan.

Jos hoitojakson alussa joko kapesitabiinin tai yhdistelmähoidon toisten lääkkeiden antoa on siirrettävä, kaikkien lääkkeiden antoa on siirrettävä, kunnes edellytykset kaikkien lääkevalmisteiden käytön uudestaan aloittamiselle ovat olemassa.

Jos hoitava lääkäri ei pidä hoitajakson aikana esiintyviä toksisuuksia kapesitabiiniin liittyvinä, kapesitabiinihoitoa on jatkettava ja toisen lääkkeen annosta muutettava tämän valmisteen tuotetietojen mukaisesti.

Jos yhdistelmähoidon muiden lääkkeiden käyttö on lopetettava pysyvästi, kapesitabiinihoito voidaan aloittaa uudestaan, sitten kun edellytykset kapesitabiinihoidon uudelleen aloittamiselle ovat olemassa.

Tämä ohje koskee kaikkia käyttöaiheita ja kaikkia erityisryhmiä.

Annosmuutokset, jos toksisuutta ilmenee yhdistelmähoidossa, jossa kapesitabiinia käytetään jatkuvana hoitona

Jos toksisuutta ilmenee yhdistelmähoidossa, jossa kapesitabiinia käytetään tauotta, on kapesitabiiniannosta muutettava edellä olevan taulukon 3 mukaan ja yhdistelmähoidossa käytettyjen muiden lääkkeiden annoksia näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedojen mukaan.

Annostuksen muuttaminen erityisryhmille

Maksan vajaatoiminta

Saatavilla olevat tiedot valmisteen turvallisuudesta ja tehosta eivät riitä annosmuutoksen suosittelemiseksi potilaalle, jolla on maksan vajaatoiminta. Saatavilla ei ole tietoa myöskään sellaisten potilaiden hoidosta, joiden maksan vajaatoiminta johtuu kirroosista tai maksatulehduksesta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kapesitabiinia ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min [Cockcroft ja Gault] lähtötilanteessa). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min lähtötilanteessa) asteen 3 tai 4 haittavaikutusten ilmaantuvuus on suurentunut verrattuna koko populaatioon. Jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikeaa munuaisten vajaatoiminta, suositellaan aloitusannoksen 1 250 mg/m² pienentämistä 75 %:iin. Jos potilaalla on lähtötilanteessa keskivaikeaa munuaisten vajaatoiminta, aloitusannosta 1 000 mg/m² ei tarvitse pienentää. Jos potilaalla on lähtötilanteessa lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min lähtötilanteessa), aloitusannoksen pienentämistä ei suositella. Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana asteen 2, 3 tai 4 haittatapahtuma, suositellaan tiivistä seurantaa ja hoidon välitöntä keskeyttämistä ja tämän jälkeen annoksen muuttamista edellä olevan taulukon 3 mukaan. Capecitabine Koanaa -hoito on lopetettava, jos laskennallinen kreatiniinipuhdistuma pienenee hoidon aikana alle 30 ml:aan/min. Nämä annoksen muuttamissuositukset munuaisten vajaatoimintapotilaille koskevat sekä monoterapiaa että yhdistelmäkäyttöä (ks. myös seuraava kohta ”Iäkkäät”).

Iäkkäät

Pelkkää kapesitabiinia käytettäessä aloitusannosta ei tarvitse muuttaa. Hoitoon liittyneitä asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia esiintyi kuitenkin enemmän vähintään 60-vuotiailla (≥ 60 v) potilailla kuin tätä nuoremmilla.

Kun kapesitabiinia käytettiin yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, iäkkäillä (≥ 65 v) ilmeni nuorempia potilaita enemmän lääkkeestä johtuneita asteden 3 ja 4 haittavaikutuksia, myös hoidon lopettamiseen johtaneita. Vähintään 60-vuotiaita potilaita tulisi seurata tarkoin.

Yhdistelmähoito dosetakselin kanssa: Hoitoon liittyneiden asteen 3 tai 4 haittavaikutusten ja hoitoon liittyneiden vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuudet suurenevät vähintään 60-vuotiailla potilailla (ks. kohta 5.1). Jos potilas on vähintään 60-vuotias, suositellaan kapesitabiinin aloitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (950 mg/m² kahdesti vuorokaudessa). Jos toksisuutta ei havaita vähintään 60-vuotiaalla potilaalla, jota on hoidettu tavanomaista pienemmällä kapesitabiinin

aloitusannoksella ja dosetakselilla, kapesitabiiniannoksen voi suurentaa varovaisesti määrään 1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää kapesitabiinia pediatristen potilaiden paksusuolisyövän, kolorektaalisyövän, mahasyövän ja rintasyövän hoidossa.

Antotapa

Capecitabine Koanaa -tabletit on nieltävä veden kera 30 minuutin kuluessa ruokailusta.

4.3 Vasta-aiheet

- Aiemmat vaikeat ja odottamattomat reaktiot fluoropyrimidiinihoitoon
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai fluorourasiilille
- Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) aktiivisuuden täydellinen puuttuminen (ks. kohta 4.4)
- Raskaus ja imetys
- Vaikea leukopenia, neutropenia tai trombositopenia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Sorivudiinin tai sen kemiallisen sukulaisaineen, esim. brivudiinin, käyttö (ks. kohta 4.5)
- Jos vasta-aiheita yhdistelmähoidon lääkkeille on olemassa, kyseistä lääkettä ei saa käyttää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annosta rajoittavat toksisuudet

Annosta rajoittavia toksisuuksia ovat ripuli, vatsakipu, pahoinvointi, suutulehdus ja käsi- jalka-oireyhtymä (käsien ja jalkojen ihoreaktio, kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia). Useimmat haittavaikutukset korjaantuvat eivätkä vaadi hoidon pysyvää lopettamista. Annoksia on kuitenkin ehkä jätettävä väliin tai pienennettävä.

Ripuli: Vaikeaa ripulia sairastavaa on seurattava tarkoin, ja nestevajauksen ilmetessä potilaalle on annettava neste- ja elektrolyyttikorvaushoitoa. Potilaalle voidaan antaa tavanomaista ripulilääkitystä (esim. loperamidia). NCIC:n (National Cancer Institute of Canada) CTC (common toxicity criteria) -luokituksen määritelmän mukaan vaikeusasteen 2 ripulissa ulostuskerrat vuorokaudessa lisääntyvät 4–6lla tai potilas ulostaa öisin. Saman luokituksen määritelmän mukaan vaikeusasteen 3 ripulissa ulostuskerrat vuorokaudessa lisääntyvät 7–9:een tai potilaalla on pidätyskyvyttömyyttä ja imeytymishäiriöitä. Vaikeusasteen 4 ripulissa ulostuskerrat vuorokaudessa lisääntyvät ≥ 10 llä tai potilaalla on paha veripuli tai hän tarvitsee parenteraalista tukihoidoa. Annosta on pienennettävä tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Nestevajaus: Nestevajaus on estettävä tai korjattava heti sen ilmetessä. Nestevajaus voi kehittyä nopeasti, jos potilaalla on ruokahaluttomuutta, voimattomuutta, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia. Nestevajaus saattaa aiheuttaa akuutin munuaisten vajaatoiminnan, etenkin jos potilaan munuaistoiminta on jo ennestään heikentynyt tai jos kapesitabiinia annetaan tunnetusti munuaistoksisten lääkkeiden kanssa samanaikaisesti. Nestevajauksesta aiheutuva akuutti munuaisten vajaatoiminta voi olla kuolemaan johtava. Jos potilaalla ilmenee vähintään vaikeusasteen 2 nestevajaus, kapesitabiinihoito on lopetettava heti ja nestevajaus korjattava. Hoidon saa aloittaa uudestaan vasta, kun potilaan nestetasapaino on normalisoitunut ja kaikki nestevajaukseen edistäneet syyt on korjattu tai saatu hallintaan. Annosta on tarvittaessa muutettava taustalla olevan häiritsevän tapahtuman mukaan (ks. kohta 4.2).

Käsi-jalka-oireyhtymä (ns. käsien ja jalkojen ihoreaktio, kämmenten ja jalkapohjien erytrodysesiesia tai kemoterapiasta johtuva raajojen kärkiosien punoitus): Vaikeusasteen 1 käsi-jalka-oireyhtymässä esiintyy määritelmän mukaan käsien ja/tai jalkojen puutumista, tuntehäiriöitä/-harhoja, pistelyä, kivutonta turvotusta tai punoitusta ja/tai epämukavuutta, joka ei haittaa potilaan päivittäistoimintoja. Vaikeusasteen 2 käsi-jalka-oireyhtymässä esiintyy määritelmän mukaan käsien ja/tai jalkojen kivuliasta punoitusta ja turvotusta ja potilaan päivittäisiä toimintoja haittaavaa epämukavuutta.

Vaikeusasteen 3 käsi-jalka-oireyhtymässä ilmenee käsien ja/tai jalkojen vetistävää hilselyä, haavautumista, rakkulointia ja vaikeaa kipua ja/tai epämukavuutta, joka estää työnteon tai päivittäisistä toiminnoista suoriutumisen. Pitkään kestävä tai vaikea-asteinen käsi-jalka-oireyhtymä (asteen 2 tai vaikeampiasteinen) voi lopulta johtaa sormenjalkien häviämiseen, mikä voi haitata potilaan tunnistamista. Jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen 2 tai 3 käsi-jalka-oireyhtymä, kapesitabiinin anto on keskeytettävä, kunnes tapahtuma häviää tai leviää vaikeusasteelle 1.

Vaikeusasteen 3 käsi-jalka-oireyhtymän jälkeen annettavaa kapesitabiiniannosta on pienennettävä. Kun kapesitabiinia ja sisplatiinia käytetään yhdessä, käsi-jalka-oireyhtymän oireenmukaiseen tai toissijaiseen estohoittoon ei suositella B6-vitamiinia (pyridoksiinia), koska julkaitujen raporttien mukaan se saattaa heikentää sisplatiinin tehoa. Dekspantenolin tehosta kapesitabiinia saavien potilaiden käsi-jalka-oireyhtymän estohoidossa on olemassa jonkin verran näyttöä.

Sydäntoksisuus: Fluoropyrimidiinihoitoon on liitetty sydäntoksisuutta, myös sydäninfarkti, rasisusrintakipu, rytmihäiriöt, sydänperäinen sokki, äkkikuolema ja EKG-muutokset (myös QT-ajan pidentyminen joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa). Nämä haittavaikutukset voivat olla yleisempiä potilailla, joilla on anamneesissa sepelvaltimotauti. Kapesitabiinia saaneilla potilailla on ilmoitettu sydämen rytmihäiriöitä (myös eteisvärinää, kääntyvien kärkien takykardiaa ja bradykardiaa), rasisusrintakipua, sydäninfarkti, sydämen vajaatoimintaa ja sydänlihassairauksia.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aiemmin ollut merkittävä sydänsairaus, rytmihäiriöitä ja rasisusrintakipua (ks. kohta 4.8).

Hypo- tai hyperkalsemia: Hypo- tai hyperkalsemiaa on ilmoitettu kapesitabiinihoidon aikana. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ennestään hypo- tai hyperkalsemia (ks. kohta 4.8).

Keskus- tai ääreishermoston sairaudet: Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on keskus- tai ääreishermoston sairaus, esim. etäpesäke aivoissa tai neuropatia (ks. kohta 4.8).

Diabetes mellitus tai elektrolyyttihäiriöt: Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on diabetes mellitus tai elektrolyyttihäiriöitä, koska ne saattavat vaikeuttaa kapesitabiinihoidon aikana.

Antikoagulaatio kumariinijohdoksilla: Yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin kerta-annos varfariinia, S-varfariinin keskimääräinen AUC-arvo suureni merkittävästi (+57 %). Tämä tulos viittaa yhteisvaikutukseen, joka luultavasti johtuu siitä, että kapesitabiini estää sytokromi P450 2C9 -isoentsyymijärjestelmää. Jos potilas saa samanaikaisesti kapesitabiinia ja suun kautta antikoagulaatiohoitoa kumariinijohdoksella, potilaan hyytymisvastetta (INR tai protrombiiniaika) on seurattava tiiviisti ja antikoagulantin annosta muutettava sen mukaisesti (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta: Saatavilla ei ole tietoa kapesitabiinin käytön turvallisuudesta tai tehosta maksan vajaatoimintapotilailla. Siksi kapesitabiinihoitoa saavaa potilasta on seurattava tarkoin, jos hänellä on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö, vaikkei etäpesäkettä maksassa olisikaan.

Kapesitabiinin anto on keskeytettävä, jos bilirubiiniarvo suurenee hoitoon liittyen arvoon $> 3,0 \times \text{ULN}$ (ULN = viitealueen yläraja) tai maksan aminotransferaasiarvot (ALAT, ASAT) suurenevat hoitoon liittyen arvoon $> 2,5 \times \text{ULN}$. Kapesitabiinin monoterapia voidaan aloittaa uudestaan, kun bilirubiiniarvo pienenee arvoon $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ tai maksan aminotransferaasiarvot pienenevät arvoon $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

Munuaisten vajaatoiminta: Vaikeusasteiden 3 ja 4 haittavaikutusten ilmaantuvuus on suurentunut keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min) sairastavilla verrattuna koko populaatioon (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puutos: 5-fluorourasiilihoitoon on joissakin harvinaisissa tapauksissa liittynyt odottamatonta, vaikeaa toksisuutta (esim. suutulehdus, ripuli, limakalvotulehdus, neutropenia ja neurotoksisuus), jonka katsotaan johtuvan DPD-aktiivisuuden puutoksesta.

Jos fluorourasiilin hajoamiseen osallistuvan entsyymin DPD:n aktiivisuus on potilaalla vähäistä tai puuttuu kokonaan, potilaalla on tavanomaista suurempi fluorourasiilista aiheutuvien vaikea-asteisten, hengenvaarallisten tai kuolemaan johtavien haittavaikutusten riski.

Vaikka DPD:n puutetta ei voida määrittellä tarkkaan, tiedetään, että hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan toksisuuden riski on suurin potilailla, joiden DPYD-geenipaikassa (esim. varianttialleleissa DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) on tietty homotsygoottinen mutaatio tai tietty heterotsygoottisten mutaatioiden yhdistelmä, joka voi aiheuttaa DPD-entsyymin aktiivisuuden täydellisen tai lähes täydellisen puuttumisen (mikä määritetään laboratorioanalyysillä). Tälle potilasryhmälle ei saa antaa kapesitabiinihoitoa (ks. kohta 4.3). Minkään annoksen ei ole osoitettu olevan turvallinen potilaille, joilla DPD:n aktiivisuus puuttuu täysin.

Potilailla, joilla on tiettyjä heterotsygoottisia DPYD-varianttialleleja (mukaan lukien varianttialleelit DPYD*2A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3), on osoitettu kapesitabiinihoidon yhteydessä tavanomaista suurempi vaikea-asteisen toksisuuden riski.

Valkoihoisten potilaiden DPYD-geenissä heterotsygoottisen DPYD*2A-genotyypin esiintyvyys on noin 1 %, c.2846A>T-genotyypin 1,1 %, c.1236G>A/HapB3-genotyypin 2,6–6,3 % ja c.1679T>G-genotyypin 0,07–0,1 %. Näiden alleelien genotyypitystä suositellaan niiden potilaiden tunnistamiseksi, joilla on tavanomaista suurempi vaikea-asteisen toksisuuden riski. Näiden DPYD-varianttialleelien esiintyvyydestä muilla kuin valkoihoisilla on vähän tietoa. Mahdollisuutta, että myös muihin harvinaisiin varianttialleleihin saattaa liittyä tavanomaista suurempi vaikea-asteisen toksisuuden riski, ei voida sulkea pois.

Jos potilaalla on DPD:n osittainen puutos (esim. niillä, joilla on DPYD-geenipaikassa heterotsygoottinen mutaatio) ja kapesitabiinihoidon hyötyjen potilaalle katsotaan olevan sen riskejä suuremmat (kun huomioidaan vaihtoehtoisen fluoropyrimidiinejä sisältämättömän solunsalpaajahoidon sopivuus potilaalle), potilaan hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen, potilasta on seurattava tiheän väläjoin ja annosta on säädettävä toksisuuden mukaan. Näiden potilaiden aloitusannoksen pienentämistä voidaan harkita, jotta vältetään vakava toksisuus. Tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin suositella jonkin tietyn annoksen käyttöä, jos potilaalla on spesifisellä testillä määritetty DPD:n osittainen aktiivisuus. Varianttialleelien DPYD*2A ja c.1679T>G on raportoitu vähentäneen entsyymien aktiivisuutta muita varianttialleleja enemmän, jolloin haittavaikutusten riski on suurempi. Pienennetty annoksen vaikutuksia hoidon tehoon ei tällä hetkellä tiedetä. Jos potilaalla ei ole vakavaa toksisuutta, annosta voidaan näin ollen suurentaa tarkassa seurannassa.

Potilailla, joiden edellä mainittuja varianttialleleja koskeva testitulokset on negatiivinen, saattaa silti olla vaikea-asteisten haittavaikutusten riski.

Jos kapesitabiinia annetaan potilaalle, jonka DPD-puutteesta ei tiedetä, tai potilaalle, jolla spesifisten DPYD-variaatioiden testitulokset on negatiivinen, seurauksena voi ilmetä hengenvaarallisia toksisuuksia, jotka ilmenevät akuuttina yliannostuksena (ks. kohta 4.9). Jos potilaalla ilmenee vaikeusasteen 2–4 akuuttia toksisuutta, hoito on keskeytettävä heti. Hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava havaittujen toksisuuksien alkamisen, keston ja vaikeusasteen kliinisen arvion perusteella.

Silmäkomplikaatiot: Potilasta on seurattava tarkoin silmäkomplikaatioiden, kuten sarveiskalvotulehduksen ja sarveiskalvosairauksien, varalta, erityisesti jos potilaalla on aiemmin ollut silmänsairauksia. Silmänsairauteen on aloitettava kliinisesti asianmukainen hoito.

Vaikeat ihoreaktiot: Kapesitabiini voi aiheuttaa vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin. Capecitabine Koanaa -valmisteen käyttö on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle ilmaantuu hoidon aikana vaikea ihoreaktio.

Koska tämä lääkevalmiste sisältää vedetöntä laktoosia apuaineena, sitä ei saa antaa potilaalle, jolla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Sytokromi P450 2C9 -substraattit: Kapesitabiinin ja muiden CYP2C9-substraattien (varfariinia lukuun ottamatta) välillä ei ole tehty varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia. Varovaisuutta on noudatettava, jos kapesitabiinia annetaan yhdessä 2C9-substraattien (esim. fenytoiinin) kanssa. Katso myös yhteisvaikutus kumariinijohdoksiin kuuluvien antikoagulanttien kanssa ja kohta 4.4.

Kumariinijohdoksiin kuuluvat antikoagulantit: Kapesitabiinin ja kumariinijohdoksiin kuuluvien antikoagulanttien (kuten varfariinin ja fenprokumonin) yhteiskäytön on ilmoitettu muuttavan hyytymisparametrejä ja/tai verenvuototoimintoa. Tällaisia reaktioita ilmeni useiden päivien ja jopa useiden kuukausien kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta. Muutamassa tapauksessa reaktioita ilmeni vasta kuukauden kuluessa kapesitabiinihoidon lopettamisen jälkeen. Kliinisessä farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa annettiin 20 mg varfariinia kerta-annoksena, kapesitabiinihoito suurensi S-varfariinin AUC-arvoa 57 % ja INR-arvoa 91 %. Koska R-varfariinin metabolia ei muuttunut, nämä tulokset osoittavat, että kapesitabiini vaimentaa 2C9-isotsyymiä toimintaa mutta ei vaikuta 1A2- ja 3A4-isotsyymeihin. Jos potilas käyttää samanaikaisesti kumariinijohdoksiin kuuluvaa antikoagulanttia ja kapesitabiinia, hyytymisparametrejä (protrombiiniaikaa tai INR-arvoa) on seurattava säännöllisesti muutosten varalta ja antikoagulantin annosta muutettava tulosten mukaisesti.

Fenytoiini: Kapesitabiinin ja fenytoiinin samanaikaisen käytön on yksittäistapauksissa ilmoitettu suurentaneen plasman fenytoiinipitoisuutta ja siten aiheuttaneen fenytoiinimyrkytyksen oireita. Fenytoiinia ja kapesitabiinia samanaikaisesti käyttävän potilaan plasman fenytoiinipitoisuutta on seurattava säännöllisesti suurenemisen varalta.

Foliinihappo (leukovoriini)/foolihappo: Kapesitabiinin ja foliinihapon yhdistelmä tutkimus osoitti, ettei foliinihappo vaikuta huomattavasti kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokinetiikkaan. Foliinihappo vaikuttaa sen sijaan kapesitabiinin farmakodynamiikkaan ja voi voimistaa kapesitabiinin toksisuutta: pelkän kapesitabiinin suurin siedetty vuorokausiannos on intermittoivassa hoito-ohjelmassa 3 000 mg/m² mutta kapesitabiinin ja foliinihapon (30 mg x 2/vrk suun kautta) yhdistelmähoidossa vain 2 000 mg/m². Toksisuuden voimistumisella voi olla merkitystä siirryttäessä 5-fluorourasiili-/leukovoriinihoidosta kapesitabiinihoitoon. Sillä voi olla merkitystä myös käytettäessä foolihappolisää foolihapon puutokseen foliinihapon ja foolihapon samankaltaisuuden vuoksi.

Sorivudiini ja sen analogit: Sorivudiinin ja 5-fluorourasiilin välillä on kuvattu kliinisesti merkittävä yhteisvaikutus. Se johtuu sorivudiinin aiheuttamasta dihydropyrimidiinidehydrogenaasin estosta ja lisää fluoropyrimidiinitoksisuutta, mahdollisesti kuolemaan johtavalla tavalla. Siksi kapesitabiinia ei saa antaa samanaikaisesti sorivudiinin tai sen kemiallisten sukulaisaineiden (kuten brivudiinin) kanssa (ks. kohta 4.3). Sorivudiinin tai sen kemiallisten sukulaisaineiden (kuten brivudiinin) käytön lopettamisen ja kapesitabiinin annon aloittamisen välillä on oltava vähintään 4 viikon tauko.

Antasidit: Alumiinihydroksidia ja magnesiumhydroksidia sisältävän haponestolääkkeen vaikutusta kapesitabiinin farmakokinetiikkaan on tutkittu. Kapesitabiinin ja yhden metaboliitin (5'-DFCR) pitoisuudet plasmassa suurenevät hieman; mitään vaikutusta ei sen sijaan kohdistunut kolmeen päämetaboliittiin (5'-DFUR, 5-FU ja FBAL).

Allopurinoli: 5-fluorourasiililla on havaittu allopurinolin kanssa yhteisvaikutuksia, jotka saattavat heikentää 5-fluorourasiilin tehoa. Allopurinolin ja kapesitabiinin yhteiskäyttöä on vältettävä.

Alfainterferoni: Kapesitabiinin suurin siedetty vuorokausiannos oli yhteiskäytössä alfainterferoni-2a:n (3 milj. IU/m²/vrk) kanssa 2 000 mg/m² ja yksinään käytettynä 3 000 mg/m².

Sädehoito: Pelkän kapesitabiinin suurin siedetty vuorokausiannos on intermittoivassa hoidossa 3 000 mg/m². Sen sijaan yhdistettynä peräsuolisyyövän sädehoitoon kapesitabiinin suurin siedetty vuorokausiannos on 2 000 mg/m² sekä jatkuvassa hoidossa että arkipäivisin (maanantai–perjantai) toteutettavassa 6 viikon sädehoito-ohjelmassa.

Oksaliplatiini: Kun kapesitabiinia annettiin yhdessä oksaliplatiinin tai oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmän kanssa, altistus kapesitabiinille tai sen metaboliiteille, vapaalle platinalle tai platinan kokonaismäärälle ei muuttunut kliinisesti merkittävästi.

Bevasitsumabi: Bevasitsumabie ei vaikuttanut kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokineettisiin parametreihin kliinisesti merkittävästi, kun potilas sai lisäksi oksaliplatiinia.

Yhteisvaikutus ruoan kanssa

Potilaita kehoitettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa ottamaan kapesitabiini 30 minuutin kuluessa ruokailusta. Koska tämänhetkiset turvallisuus- ja tehotiedot perustuvat antoon ruoan kanssa, kapesitabiini suositellaan otettavaksi ruoan kanssa. Anto ruoan kanssa hidastaa kapesitabiinin imeytymisnopeutta (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / Miesten ja naisten ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevaa naista on kehoitettava välttämään raskaaksituloa kapesitabiinihoidon aikana. Jos potilas tulee raskaaksikapesitabiinihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta riskistä sikiölle. Hoidon aikana on käytettävä luotettavaa ehkäisyä.

Raskaus

Kapesitabiinin käyttöä raskauden aikana ei ole tutkittu. Raskaana olevalle naiselle annetun kapesitabiinin on kuitenkin oletettava olevan mahdollisesti haitallinen sikiölle. Eläimille tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa kapesitabiinin anto aiheutti alkiokuolleisuutta ja teratogeenisuutta. Nämä löydökset ovat fluoropyrimidiinjohdosten odotettavissa olevia vaikutuksia. Kapesitabiinia ei saa käyttää raskausaikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö kapesitabiini ihmisen rintamaitoon. Kapesitabiinia ja sen metaboliitteja on mitattu huomattavina määrinä imettävien hiirten maidosta. Imetys on lopetettava kapesitabiinihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Kapesitabiinin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Kapesitabiinin päätutkimuksiin otettiin mukaan vain sellaisia hedelmällisessä iässä olevia naisia ja miehiä, jotka suostuivat käyttämään hyväksyttyä raskaudenehkäisymenetelmää tutkimuksen ajan ja kohtuullisen ajan tutkimuksen jälkeen. Eläintutkimuksissa vaikutuksia hedelmällisyyteen on havaittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Kapesitabiinin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu tietoihin yli 3 000 potilaasta, jotka saivat joko pelkkää kapesitabiinia tai kapesitabiinia yhdessä eri kemoterapiaohjelmien kanssa moniin eri käyttöaiheisiin. Kapesitabiinin turvallisuusprofiilit metastaatista rintasyövän, metastaatista kolorektaalisyövän monoterapiassa ja paksusuolisyövän liittäishoidossa ovat toisiinsa verrattavat. Katso kohdasta 5.1 päätutkimusten tarkemmat tiedot, myös tutkimusasetelmat ja tärkeimmät tehoa koskevat tulokset.

Yleisimmin ilmoitetut ja/tai kliinisesti merkitykselliset hoitoon liittyneet haitalliset lääkereaktiot olivat maha-suolikanavan häiriöt (erityisesti ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, suutulehdus), käsi- jalka-oireyhtymä (palmoplantaarinen erytrodysestesia), väsymys, voimattomuus, ruokahaluttomuus, sydäntoksisuus, jo olemassa olleen munuaisten toimintahäiriön paheneminen ja tromboosi/embolia.

Haittavaikutukset taulukoituina

Sellaiset haittavaikutukset, joita tutkija on pitänyt mahdollisesti, todennäköisesti tai etäisesti liittyvinä kapesitabiiniin, on esitetty taulukossa 4 kapesitabiinin monoterapian osalta ja taulukossa 5 eri kemoterapiaohjelmissa (useita käyttöaiheita) käytetyn kapesitabiini-yhdistelmähoidon osalta. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheysittäin seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheysittäin vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Kapesitabiinin monoterapia

Taulukossa 4 on lueteltu kapesitabiinin monoterapiaan liittyvät haittavaikutukset. Tiedot ovat yhdistelmäanalyysistä, johon sisältyivät 1 900 potilaan turvallisuustulokset kolmesta päätutkimuksesta (M66001, SO14695 ja SO14796). Haittavaikutukset on lisätty esiintymistiheysluokkiin yhdistelmäanalyysistä saadun kokonaisilmaantuvuuden perusteella.

Taulukko 4: Tiivistelmä kapesitabiinin monoterapiaan liittyneistä haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen Kaikki asteet	Yleinen Kaikki asteet	Melko harvinainen Vakava ja/tai henkeä uhkaava (asteet 3–4) tai lääketieteellisesti merkittävä	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
<i>Infektiot</i>	–	Herpes virusinfektio, nasofaryngiitti, alahengitysteiden tulehdus	Sepsis, virtsatieinfektio, selluliitti, tonsilliitti, faryngiitti, suun kandidaasi, influenssa, gastroenteriitti, sieninfektio, infektio, hampaan absessi	
<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	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Anoreksia	Dehydraatio, painon lasku	Diabetes, hypokalemia, ruokahalun menetys, aliravitsemus, hypertriglyseridemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	–	Unettomuus, depressio	Sekavuustila, paniikkikohtaus, melania, lasku, libidon lasku	
<i>Hermosto</i>	–	Päänsärky, letargia, huimaus, parestesia, makuhäiriö	Afasia, muistin huononeminen, ataksia, pyörtyminen, tasapainohäiriö, heikentynyt tunto, perifeerinen neuropatia	Toksinen leukoenkefalopatia (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	

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>Sydän</i>	–	–	Epästabiili angina pectoris, angina pectoris, myokardiaalinen iskemia/infarkti, eteisvärinä, rytmihäiriö, takykardia, sinustakykardia, sydämen tykytys	Kammiovärinä (harvinainen), QT-ajan pidentyminen (harvinainen), kääntyvien kärkien takykardia (harvinainen), sydämen harvalyöntisyys (harvinainen), verisuoni-spasmi (harvinainen)
<i>Verisuonisto</i>	–	Tromboflebiitti	Syvä laskimotromboosi, hypertensio, hiussuonipurkauma, hypotensio, kuumottava punoitus, raajojen kylmyys	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	–	Dyspnea, nenäverenvuoto, yskä, rinorea	Keuhkoembolia, ilmarinta, veriyskä, astma, rasisitusdyspnea	
<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 mahassa, 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,	Rakkulat, ihon haavat, ihottuma, nokkosihottuma, valoherkkyysreaktio, Jalkapohjien	Ihon lupus erythematosus (harvinainen), vaikea-asteiset ihoreaktiot, kuten

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)
		makulaarinen ihottuma, ihon hilseily, ihotulehdus, pigmentaatiohäiriö, kynsiin liittyvät oireet	eryteema, kasvojen turvotus, purppura, säteilyreaktion uusiutuminen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen) (ks. kohta 4.4)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	–	Kipu raajoissa, selkäkipu, nivelsärky	Nivelten turpoaminen, luukipu, kasvokipu, lihasten ja luuston jäykkyys, lihasheikkous	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	–	–	Hydronefroosi, virtsanpidätyskyvyttömyys, verivirtsaisuus, yöllinen tihentynyt virtsaamistarve, veren kreatiniiniarvon nousu	
<i>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</i>	–	–	Emättimen verenvuoto	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Uupumus, voimattomuus	Kuume, perifeerinen edeema, huonovointisuus, ei-sydänperäinen rintakipu	Edeema, vilunväristykset, influenssan tapainen tauti, jäykkyys, kehon lämpötilan nousu	

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

Kapesitabiini yhdistelmähoidossa

Taulukossa 5 on lueteltu haittavaikutukset, jotka liittyvät kapesitabiinin käyttöön yhdistelmähoidossa erilaisissa kemoterapiaohjelmissa moniin eri käyttöaiheisiin. Tiedot perustuvat yli 3 000 potilaan turvallisuustietoihin. Haittavaikutukset on lisätty esiintymistiheysluokkiin (hyvin yleiset tai yleiset) kliinisissä päätöksimuksissa todetun suurimman ilmaantuvuuden perusteella ja vain jos kyseistä haittavaikutusta ei ole ilmennyt kapesitabiinin monoterapiassa tai haittavaikutus on yhdistelmähoidossa yleisempi kuin monoterapiassa (ks. taulukko 4). Kapesitabiinin yhdistelmähoidossa ilmoitetut melko harvinaiset haittavaikutukset ovat samat kuin kapesitabiinin tai yhdistelmähoidon toisen lääkkeen monoterapiassa ilmoitetut (kirjallisuudessa ja/tai yhdistelmähoidossa käytetyn lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa).

Jotkut mainituista haittavaikutuksista ovat reaktioita, joita todetaan yleisesti yhdistelmähoidossa käytetyn toisen valmisteiden käytön yhteydessä (esimerkiksi dosetakseliin tai oksaliplatiiniin liittyvä perifeerinen sensorinen neuropatia, bevasitumabiiniin liittyvä hypertensio). Kapesitabiinihoidon myötävaikutusta haittavaikutusten pahenemisessa ei voida kuitenkaan pois sulkea.

Taulukko 5: Tiivistelmä kapesitabiinin yhdistelmähoidon haittavaikutuksista, joita ei ole ilmoitettu kapesitabiinin monoterapiassa tai joita on esiintynyt enemmän kuin kapesitabiinin monoterapiassa

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</i> , virtsatieinfektio, suun kandidiaasi, ylempien hengitysteiden infektio, riniitti, influenssa, +infektiot, suuherpes	
<i>Veri ja imukudos</i>	+Neutropenia, +leukopenia, +anemia, +neutropeeninen kuume, trombosytopenia	Luuytimen heikentynyt toiminta, +kuumeinen neutropenia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>	–	Yliherkkyys	
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Ruokahalun väheneminen	Hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperglycemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	–	Univaikeudet, levottomuus	
<i>Hermosto</i>	Parestesia, tuntohäiriö, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriö, päänsärky	Neurotoksisuus, vapina, hermosärky, yliherkkyys reaktiot, heikentynyt tunto	
<i>Silmät</i>	Lisääntynyt kyynelnesteen erityis	Näköhäiriöt, kuivasilmäisyys, silmäkipu, näön heikentyminen, näön hämärtyminen	
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	–	Tinnitus, kuulon aleneminen	
<i>Sydän</i>	–	Eteisvärinä, sydänlihaksen iskemia/infarkti	
<i>Verisuonisto</i>	Alaraajojen edeema, hypertensio, +embolia ja tromboosi	Punastuminen, hypotensio, hypertensiivinen kriisi, kuumat aallot, laskimotulehdus	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Kurkkukipu, nielun tuntohäiriö	Hikka, nielun ja kurkunpään kipu, dysfonia	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus, dyspepsia	Ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuoto, suun haavaumat, mahakatarri, vatsan distensio, ruokatorven ja mahalaukun refluksitauti, suukipu, nielemishäiriö, peräsuolen verenvuoto, alavatsakipu, suun tuntohäiriö, suun parestesia, suun heikentynyt tunto, vatsavaivat	
<i>Maksa ja sappi</i>	–	Maksan toimintahäiriö	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Hiustenlähtö, kynsiin	Liikahikoilu, punoittava	

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

+Kunkin haittavaikutuksen esiintymistiheys on laskettu kaikenasteisten haittavaikutusten perusteella. Plusmerkillä (+)varustettujen haittavaikutusten esiintymistiheydet on laskettu vaikeusasteen 3–4 haittavaikutusten perusteella. Haittavaikutukset on lisätty esiintymistiheysluokkiin yhdistelmähoitojen päätutkimuksissa todetun suurimman ilmaantuvuuden perusteella.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Käsi–jalka-oireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Kaikenasteisten käsi–jalka-oireyhtymien esiintymistiheys oli 53–60 % kapesitabiinin monoterapiatutkimuksissa (1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa päivinä 1–14 kolmen viikon välein). Nämä olivat tutkimuksia, jotka koskivat paksusuolisyövän liitännäishoitoa sekä metastaatista kolorektaalisyövän ja rintasyövän hoitoa. Metastaattista rintasyöpää koskeneessa tutkimuksessa esiintymistiheys oli 63 % kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä. Kapesitabiinin yhdistelmähoitossa (1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa päivinä 1–14 kolmen viikon välein) kaikenasteisten käsi–jalka-oireyhtymien esiintymistiheydeksi havaittiin 22–30 %.

Meta-analyysi 14 kliinisestä tutkimuksesta sisälsi tiedot yli 4 700 potilaasta, jotka olivat saaneet joko pelkkää kapesitabiinia tai kapesitabiinia erilaisissa kemoterapiaohjelmissa eri käyttöaikaan (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyöpä). Meta-analyysin mukaan 2 066:lla (43 %:lla) potilaalla ilmeni käsi–jalka-oireyhtymä (kaikki vaikeusasteet), kun kapesitabiinihoidon aloittamisesta oli kulunut 239 päivää (mediaani, 95 %:n luottamusväli: 201–288). Yhdistetyt tulokset kaikista tutkimuksista osoittivat, että seuraaviin kovariaatteihin liittyi käsi–jalka-oireyhtymän kehittämisen tilastollisesti merkitsevä suureneminen: kapesitabiinin aloitusannoksen suurentaminen (gramma), kumulatiivisen kapesitabiiniannoksen pienentäminen (0,1*kg), suhteellisen annosintensiteetin lisääminen ensimmäisten kuuden viikon aikana, tutkimushoidon keston pidentäminen (viikkoja), korkeampi ikä (riski suureni kymmenvuosittain), naissukupuoli ja hyvä ECOG-suorituskyky lähtötilanteessa (0 vs. ≥ 1).

Ripuli (ks. kohta 4.4)

Kapesitabiini voi aiheuttaa ripulia; sitä on havaittu enimmillään 50 %:lla potilaista.

Meta-analyysi 14 kliinisestä tutkimuksesta sisälsi tiedot yli 4 700:sta kapesitabiinilla hoidetusta potilaasta ja osoitti kaikkien tutkimustulosten yhdistämisen jälkeen, että seuraaviin kovariaatteihin liittyi ripulin kehittämisen tilastollisesti merkitsevä suureneminen: kapesitabiinin aloitusannoksen suurentaminen (gramma), tutkimushoidon keston pidentäminen (viikkoja), korkeampi ikä (riski suureni kymmenvuosittain) ja

naissukupuoli. Seuraaviin kovariaatteihin liittyi ripulin kehittymisriskin tilastollisesti merkitsevä pieneneminen: kumulatiivisen kapesitabiiniannoksen pienentäminen (0,1*kg) ja suhteellisen annosintensiteetin lisääminen ensimmäisten kuuden viikon aikana.

Sydäntoksisuus (ks. kohta 4.4)

Taulukoissa 4 ja 5 kuvattujen haittavaikutusten lisäksi kapesitabiinin monoterapiaan on liitetty seuraavat haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus on alle 0,1 %: sydänlihassairaus, sydämen vajaatoiminta, äkkikuolema ja kammioisällyöntisyys. Tiedot perustuvat yhdistettyyn analyysiin seitsemän kliinisen tutkimuksen turvallisuustiedoista, jotka koskivat 949:ää potilasta (kaksi faasin 3 tutkimusta ja viisi faasin 2 kliinistä tutkimusta metastaattisesta kolorektaalisyövästä ja metastaattisesta rintasyövästä).

Enkefalopatia

Taulukoissa 4 ja 5 kuvattujen haittavaikutusten lisäksi kapesitabiinin monoterapiaan on liitetty edellä mainittujen seitsemän kliinisen tutkimuksen turvallisuustietojen yhdistetyn analyysin perusteella myös enkefalopatia, jonka ilmaantuvuus on alle 0,1 %.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Analyysi kapesitabiinin monoterapian ja kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoidon turvallisuustiedoista osoitti, että hoitoon liittyneitä vaikeusasteiden 3 ja 4 haittavaikutuksia sekä hoitoon liittyneitä vakavia haittavaikutuksia ilmeni vähintään 60-vuotiailla potilailla enemmän kuin alle 60-vuotiailla. Lisäksi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoidoa saaneet vähintään 60-vuotiaat keskeyttivät hoidon varhain haittavaikutusten vuoksi useammin kuin alle 60-vuotiaat.

Meta-analyysi 14 kliinisestä tutkimuksesta sisälsi tiedot yli 4 700:sta kapesitabiinilla hoidetusta potilaasta ja osoitti kaikkien tutkimustulosten yhdistämisen jälkeen, että korkeaan ikään (lisäys kymmenvuositain) liittyi käsi-jalka-oireyhtymän ja ripulin kehittymisriskin tilastollisesti merkitsevä suureneminen ja neutropenian kehittymisriskin pieneneminen.

Sukupuoli

Meta-analyysi 14 kliinisestä tutkimuksesta sisälsi tiedot yli 4 700:sta kapesitabiinilla hoidetusta potilaasta ja osoitti kaikkien tutkimustulosten yhdistämisen jälkeen, että naissukupuoleen liittyi käsi-jalka-oireyhtymän ja ripulin kehittymisriskin tilastollisesti merkitsevä suureneminen ja neutropenian kehittymisriskin pieneneminen.

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

Kapesitabiinin monoterapian turvallisuutta on analysoitu kolorektaalisyöpäpotilailla, joilla oli lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminta. Tulosten mukaan hoitoon liittyneiden vaikeusasteiden 3 ja 4 haittavaikutusten ilmaantuvuus suureni verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (36 % potilailla, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa [n = 268] vs. 41 % lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla [n = 257] ja 54 % keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla [n = 59]) (ks. kohta 5.2). Annosta oli pienennettävä useammin keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla (44 %) kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti (33 %) tai joiden munuaisten vajaatoiminta oli lievä (32 %). Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneet myös keskeyttivät hoidon useammin alkuvaiheessa (21 % ensimmäisten kahden hoitojakson aikana) kuin potilaat, joiden munuaiset toimivat normaalisti (5 %) tai joiden munuaisten vajaatoiminta oli lievä (8 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Äkillinen yliannostus ilmenee pahoinvointina, oksenteluna, ripulina, limakalvotulehduksena, maha-suolikanavan ärsytyksenä ja verenvuotona sekä luuydinlamana. Yliannostus on hoidettava tavanomaisin hoitotoimin ja elintoimintoja tukevin toimin, joilla pyritään korjaamaan yliannostuksen kliiniset ilmenemismuodot ja ehkäisemään näiden mahdolliset komplikaatiot.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, pyrimidiinianalogit, ATC-koodi: L01BC06

Kapesitabiini on ei-sytotoksinen fluoropyrimidiinikarbamaatti, joka suun kautta annettuna toimii sytotoksinen metaboliittinsa, 5-fluorourasiilin (5-FU), esiasteena. Kapesitabiini aktivoituu usean eri entsyymattisen vaiheen välityksellä (ks. kohta 5.2). Kapesitabiinin lopulliseen muuntumiseen 5-FU:ksi tarvitaan tymidiinifosforylaasi-entsyymiä (ThyPase), jota on kasvainkudoksen lisäksi terveessä kudoksessa, joskin pienempinä pitoisuuksina. Kapesitabiinilla on osoitettu synergistinen vaikutus yhdessä dosetakselin kanssa ihmisen syövän mallinuksissa, joissa käytettiin vieraslajisierkeitä. Tämä saattaa liittyä dosetakselin aikaansaamaan tymidiinifosforylaasin vaikutuksen voimistumiseen (up-regulation).

On saatu näyttöä, että 5-FU:n anabolinen metabolia estää deoksiuridyylihapon metyloitumista tymidyylihapoksi ja siten häiritsee deoksiribonukleinihapon (DNA) synteesiä. 5-FU:n inkorporaatio johtaa myös RNA:n ja proteiinisynteesin estoon. Koska DNA ja RNA ovat välttämättömiä solunjakautumiselle ja -kasvulle, 5-FU saattaa vaikuttaa luomalla tymidiinivajauksen, joka provosoi solujen hallitsematonta kasvua ja kuolemaa. DNA- ja RNA-puutosten vaikutukset näkyvät selvimminkin nopeasti lisääntyvissä soluissa, jotka metaboloivat 5-FU:ta nopeasti.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä

Kapesitabiinin monoterapia paksusuolisyövän liitännäishoidona

Tulokset faasin 3 satunnaistetusta ja kontrolloidusta kliinisestä monikeskustutkimuksesta, joka koski levinneisyysasteen III (Dukes C) paksusuolisyöpää, tukevat kapesitabiinin käyttöä paksusuolisyövän liitännäishoidossa (XACT-tutkimus; M66001). Tässä tutkimuksessa 1 987 potilasta satunnaistettiin saamaan joko kapesitabiinia (1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, minkä jälkeen oli yhden viikon hoitotauko; hoitoa annettiin kolmen viikon jaksoissa 24 viikon ajan) tai 5-FU:ta ja leukovoriniä (Mayo-hoito: 20 mg/m² leukovoriniä laskimoon, sitten 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:n ja leukovorinin yhdistelmä tautivapaan elinajan suhteen tutkimussuunnitelman mukaisessa (per protocol) potilasjoukossa (riskitehyssuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,80–1,06). Kun koko satunnaistettu potilasjoukko huomioidaan, saatiin seuraavat riskitehyssuhteet (kapesitabiini vs. 5-FU/LV): tautivapaa elin aika 0,88 (95 %:n luottamusväli 0,77–1,01; p = 0,068) ja kokonaiselin aika 0,86 (95 %:n luottamusväli 0,74–1,01; p = 0,060). Analyysihetkellä seurannan mediaanikesto oli 6,9 vuotta. Tutkimussuunnitelmaan kuuluneessa Coxin monimuuttuja-analyysissä kapesitabiini oli tehokkaampi kuin 5-FU/LV boluksena.

Seuraavat tekijät sisällytettiin mallin tutkimussuunnitelman mukaisesti: ikä, aika leikkauksesta satunnaistamiseen, sukupuoli, karsinoembryonaalisen antigeenin (CEA) lähtötaso, imusolmukkeet lähtötilanteessa ja maa. Koko satunnaistetussa tutkimusjoukossa kapesitabiini osoitettiin tehokkaammaksi kuin 5-FU/LV sekä tautivapaan elinajan suhteen (riskitiheysuhde 0,849; 95 %:n luottamusväli 0,739–0,976; p = 0,0212) että kokonaiselinajan suhteen (riskitiheysuhde 0,828; 95 %:n luottamusväli 0,705–0,971; p = 0,0203).

Kapesitabiini osana paksusuolisyövän liitännäishoitoa

Levinneisyysasteen III (Dukes C) paksusuolisyöpää sairastaneille tehty faasin 3 satunnaistettu ja kontrolloitu kliininen monikeskustutkimus (NO16968) tukee kapesitabiinin ja oksaliplatiinin (XELOX) yhdistelmän käyttöä paksusuolisyövän liitännäishoitoa. Tässä tutkimuksessa 944 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinia (1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, minkä jälkeen oli yhden viikon hoitotauko; kolmen viikon hoitajaksoja jatkettiin 24 viikon ajan) yhdistettynä oksaliplatiiniin (130 mg/m² 2 tunnin infuusiona laskimoon kunkin kolmiviikkoisen hoitajakson 1. päivänä). 942 potilasta satunnaistettiin saamaan boluksena 5-FU:ta ja leukovoriinia. Ensisijaisessa analyysissä (tautivapaa elinaika, ITT-populaatio) XELOX osoittautui merkitsevästi paremmaksi kuin 5-FU/LV (riskitiheysuhde 0,80, 95 %:n luottamusväli 0,69–0,93; p = 0,0045). Kolmen vuoden tautivapaa elinaika saavutettiin 71 %:lla XELOX-hoitoryhmässä ja 67 %:lla 5-FU/LV-hoitoryhmässä. Näitä tuloksia tukee toissijaisen päätetapahtuman RFS:n analyysi, kun verrattiin XELOX- ja 5-FU/LV-hoitoryhmiä (riskitiheysuhde 0,78, 95 %:n luottamusväli 0,67–0,92; p = 0,0024). XELOX-hoitoryhmässä saatiin viiteitä paremmasta kokonaiselinajasta (riskitiheysuhde 0,87; 95 %:n luottamusväli 0,72–1,05; p = 0,1486), mikä merkitsee kuolemanriskin pienenemistä 13 %:lla. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli 78 % XELOX-ryhmässä ja 74 % 5-FU/LV-ryhmässä. Tehoa koskevat tulokset perustuvat havainnoinnin mediaanikestoon, joka oli kokonaiselinajan suhteen 59 kuukautta ja tautivapaan elinajan suhteen 57 kuukautta. Haittatapahtumista johtuneet hoidon keskeytykset olivat ITT-populaatioissa yleisempiä XELOX-yhdistelmähoitoryhmässä (21 %) kuin 5-FU/LV-monoterapiaryhmässä (9 %).

Kapesitabiinin monoterapia metastaattisessa kolorektaalisyövässä

Kaksi tutkimusasetelmiltaan samanlaista faasin 3 satunnaistettua ja kontrolloitua kliinistä monikeskustutkimusta (SO14695, SO14796) tukevat kapesitabiinin käyttöä metastaattisen kolorektaalisyövän ensilinjan hoidossa. Näissä tutkimuksissa satunnaistettiin 603 potilasta saamaan kapesitabiinihoitoa (1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, minkä jälkeen oli viikon hoitotauko; hoitoa annettiin kolmen viikon jaksoissa) ja 604 potilasta 5-FU:n ja leukovoriinin yhdistelmähoitoa (Mayo-hoito: 20 mg/m² leukovoriinia laskimoon ja sitten 425 mg/m² 5-FU:ta boluksena laskimoon päivinä 1–5 joka 28. päivä). Koko satunnaistetussa tutkimusjoukossa objektiivinen hoitovaste saavutettiin (tutkijoiden arvion mukaan) 25,7 %:lla kapesitabiiniryhmässä ja 16,7 %:lla Mayo-hoitoryhmässä (p < 0,0002). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli kapesitabiiniryhmässä 140 päivää ja Mayo-hoitoryhmässä 144 päivää. Eloönjäämisajan mediaani oli kapesitabiiniryhmässä 392 päivää ja Mayo-hoitoryhmässä 391 päivää. Toistaiseksi saatavilla ei ole vertailutietoa kolorektaalisyövän kapesitabiini-monoterapian ja ensilinjan yhdistelmähoitojen välillä.

Yhdistelmähoito metastaattisen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona

Satunnaistettu ja kontrolloitu faasin 3 kliininen monikeskustutkimus (NO16966) tukee kapesitabiinin käyttöä yhdessä joko oksaliplatiinin tai oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmän kanssa metastaattisen kolorektaalisyövän ensilinjan hoidossa. Tutkimus oli kaksivaiheinen: ensimmäisessä vaiheessa 634 potilaista satunnaistettiin kahteen hoitoryhmään (XELOX tai FOLFOX-4). Toisessa vaiheessa käytettiin 2 x 2 -yhdistelykoetta, jossa 1 401 potilasta satunnaistettiin neljään eri hoitoryhmään: XELOX + lumelääke, FOLFOX-4 + lumelääke, XELOX + bevasitsumabi ja FOLFOX-4 + bevasitsumabi. Katso hoito-ohjelmat taulukosta 6.

Taulukko 6: NO16966-tutkimuksen hoito-ohjelmat (metastaattinen kolorektaalisyöpä)

	Hoito	Aloitussannos	Annostuskaavio
--	-------	---------------	----------------

	Hoito	Aloitussannos	Annostuskaavio
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² 2 tunnin infuusiona laskimoon	Oksaliplatiinipäivänä 1, 2 viikon välein Leukovoriinipäivinä 1 ja 2, 2 viikon välein 5-fluorourasiiliboluksena/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	Oksaliplatiinipäivänä 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 XELOXia ja FOLFOX-4:ää sisältäneitä hoitoryhmiä verrattiin toisiinsa kokonaisvertailussa, XELOXia sisältäneet hoidot havaittiin taudin etenemisestä vapaan elinajan (PFS) suhteen vertailukelpoisiksi (non-inferior) sekä hoitoon soveltuneessa potilasjoukossa että ITT-potilasjoukossa (ks. taulukko 7). Tulosten mukaan XELOX on kokonaiselinajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 7). XELOXin ja bevasitsumabin yhdistelmää ja FOLFOX-4:n ja bevasitsumabin yhdistelmää verrattiin ennalta määritellyssä eksploratiivisessa analyysissä. Tässä alaryhmien vertailussa XELOXin ja bevasitsumabin yhdistelmä oli taudin etenemisestä vapaan eloonjäämisen suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4:n ja bevasitsumabin yhdistelmä (riskitiheysuhde 1,01; 97,5 % :n luottamusväli 0,84–1,22). Ensisijaisten analyysien tekohekkellä ITT-potilasjoukon seurannan mediaanikesto oli 1,5 vuotta. Taulukossa 7 on myös yhden vuoden jatkoseurannan analyysitulokset. Taudin etenemisestä vapaata aikaa koskenut hoidon aikainen analyysi ei kuitenkaan vahvistanut tuloksia taudin etenemisestä vapaata aikaa ja kokonaiselinajaa koskeneiden yleisanalyysien tuloksia: XELOX- ja FOLFOX-4-hoitosten riskitiheysuhde oli 1,24 (97,5 % :n luottamusväli 1,07–1,44). Vaikka herkkyysanalyysit osoittavat, että hoito-ohjelmien erot ja kasvainarviointien ajoitus vaikuttavat hoidon aikaiseen PFS-analyysiin, tulos ei täysin selity niillä.

Taulukko 7: NO16966-tutkimuksen keskeiset tehotulokset hoidon vertailukelpoisuusanalyysissä (non-inferiority)

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
XELOX/XELOX+P/ XELOX+BV (EPP*: N = 967; ITT**: N = 1017)		FOLFOX-4/FOLFOX-4+P/ FOLFOX-4+BV (EPP*: N = 937; ITT**: N = 1017)	
Tutkimusryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (97,5 % :n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
EPP	241	259	1,05 (0,94, 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93, 1,16)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
EPP	577	549	0,97 (0,84, 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83, 1,12)
VUODEN JATKO SEURANTA			
Tutkimusryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (97,5 % :n luottamusväli)

Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
EPP	242	259	1,02 (0,92, 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91, 1,12)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
EPP	600	594	1,00 (0,88, 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88, 1,12)

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

Satunnaistetussa, kontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (CAIRO) tutkittiin kapesitabiinin (aloitusannos 1 000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaanin yhdistelmän käyttöä metastaattisen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona. Tutkimuksessa 820 potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksoittaista hoitoa (n = 410) tai yhdistelmähoitoa (n = 410). Jaksoittaisessa hoidossa potilaat saivat ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan), toisen linjan hoitona irinotekaanin (350 mg/m² päivänä 1) ja kolmannen linjan yhdistelmähoitona kapesitabiinia (1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa vuorokauden ajan) oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) kanssa. Yhdistelmähoito koostui ensilinjan hoitona käytetystä kapesitabiinin (1000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan) ja irinotekaanin (250 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä (XELIRI) ja toisen linjan hoitona annetusta kapesitabiinin (1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan) ja oksaliplatiinin (130 mg/m² päivänä 1) yhdistelmästä. Kaikkien hoitajaksojen antoväli oli kolme viikkoa. ITT-ryhmän ensilinjan hoidossa taudin etenemisestä vapaan ajan mediaani oli kapesitabiinin monoterapiassa 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1–6,2 kk) ja XELIRI-hoidossa 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 7,0– 8,3 kk, p = 0,0002). Ensilinjan XELIRI-hoitoon liittyi kuitenkin maha-suolikanavan toksisuuden ja neutropenian suurentunut ilmaantuvuus (XELIRI-hoidossa 26 % ja ensilinjan kapesitabiinihoidossa 11 %).

XELIRI-hoitoa on verrattu kolmessa satunnaistetussa tutkimuksessa 5-FU:n ja irinotekaanin yhdistelmähoitoon (FOLFIRI) metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa. XELIRI-hoito-ohjelmat koostuivat kapesitabiinista 1000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kolmen viikon hoitosyklin päivinä 1–14 yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m² päivänä 1. Potilaat satunnaistettiin suurimmassa tutkimuksessa (BICC-C) joko avoimeen FOLFIRI-hoitoon (n = 144), 5-FU-bolushoitoon (mIFL) (n = 145) tai XELIRI-hoitoon (n = 141) ja lisäksi kaksoissokkohoitoon joko selekoksibilla tai lumelääkkeellä. Taudin etenemisestä vapaan ajan 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 kuin FOLFIRI-hoitoa saaneilla (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 lisäksi kaksoissokkohoitoon joko selekoksibilla tai lumelääkkeellä. Taudin etenemisestä vapaan elinajan ja kokonaiselinajan mediaanit olivat XELIRI-hoidossa lyhyemmät kuin FOLFIRI-hoidossa: taudin etenemisestä vapaa elin aika 5,9 kuukautta vs. 9,6 kuukautta ja kokonaiselin aika 14,8 kuukautta vs. 19,9 kuukautta. Lisäksi ripulia ilmoitettiin enemmän XELIRI-hoitoa saaneilla potilailla (41 %:lla XELIRI-hoidossa ja 5,1 %:lla FOLFIRI-hoidossa).

Skofin työryhmän julkaisemassa tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin joko FOLFIRI- tai XELIRI-hoitoon. Hoitovaste saavutettiin XELIRI-ryhmässä yhteensä 49 %:lla ja FOLFIRI-ryhmässä 48 %:lla (p = 0,76). Hoidon päättyessä 37 %:lla XELIRI-ryhmän potilaista ja 26 %:lla FOLFIRI-ryhmän potilaista ei ollut näyttöä sairaudesta (p = 0,56). Toksisuus olisamankaltaista kummassakin hoitoryhmässä lukuun ottamatta neutropeniaa, jota ilmoitettiin yleisemmin FOLFIRI-hoitoa saaneilla potilailla.

Montagnani työryhmineen teki edellä mainittujen kolmen tutkimuksen tuloksista satunnaistettujen tutkimusten kokonaisanalyysin, jossa FOLFIRI- ja XELIRI-hoito-ohjelmia verrattiin metastaattisen kolorektaalisyövän hoidossa. FOLFIRI-hoitoon liittyi sairauden etenemisriskin merkittävä pieneneminen

(riskitiheysuhde 0,76; 95 %:n luottamusväli 0,62–0,95, p-arvo < 0,01), mikä johtui osittain käytettyjen XELIRI-hoito-ohjelmien huonosta siedettävyydestä.

Satunnaistettu kliininen tutkimus (Souglakos ym., 2012), jossa FOLFIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää verrattiin XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmään, ei osoittanut hoitojen välillä merkitseviä eroja taudin etenemisestä vapaan elinajan ja kokonaiselinajan suhteen. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko FOLFIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää (ryhmä A, n = 167) tai XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää (ryhmä B, n = 166). Ryhmän B XELIRI-hoito koostui kapesitabiinista 1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m² päivänä 1. FOLFIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää ja XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää saaneiden ryhmien taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaanit olivat 10,0 ja 8,9 kuukautta (p = 0,64), kokonaiselinajat 25,7 ja 27,5 kuukautta (p = 0,55) ja hoitovasteluvut 45,5 % ja 39,8 % (p = 0,32). XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää saaneilla potilailla ilmoitettiin merkitsevästi yleisemmin ripulia, kuumeista neutropeniaa ja käsi-jalka-oireyhtymää kuin FOLFIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää saaneilla potilailla. Tämä aiheutti XELIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää saaneille merkitsevästi enemmän hoidon siirtymisiä myöhempään ajankohtaan, annoksen pienentämissä ja hoidon keskeyttämissä kuin FOLFIRI-hoidon ja bevasitumabin yhdistelmää saaneille.

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin II monikeskustutkimuksesta (AIO KRK 0604) saadut tiedot tukevat kapesitabiiniin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaaniin ja bevasitumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastaattisessa kolorektaalisyövässä. 120 potilasta satunnaistettiin muunnettuun XELIRI-hoitoon kapesitabiiniin, irinotekaaniin ja bevasitumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 800 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko, irinotekaani 200 mg/m² 30 minuutin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitumabi 7,5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). 127 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiiniin, oksaliplatiiniin ja bevasitumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, minkä jälkeen on 7 päivän hoitotauko, oksaliplatiini 130 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitumabi 7,5 mg/kg 30–90 minuutin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Tutkimusjoukkoa seurattiin keskimäärin 26,2 kuukautta. Hoitovasteet on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: AIO KRK -tutkimuksen keskeiset tehotulokset

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

Yhdistelmähoito metastaattisen kolorektaalisyövän toisen linjan hoitona

Satunnaistettu ja kontrolloitu faasin 3 kliininen monikeskustutkimus (NO16967) tukee kapesitabiiniin ja oksaliplatiiniin yhdistelmän käyttöä metastaattisen kolorektaalisyövän toisen linjan hoidossa. Tässä tutkimuksessa 627 metastaattista kolorektaalikarsinoomaa sairastanutta potilasta, jotka olivat saaneet aiemmin ensilinjan hoitona irinotekaaniin ja fluoropyrimidiiniin yhdistelmähoitoa, satunnaistettiin saamaan

joko XELOX- tai FOLFOX-4-hoitoa. Taulukossa 6 on esitetty XELOX- ja FOLFOX-4 hoito-ohjelmat (ilman lumelääkettä tai bevasitumabia). XELOX- ja FOLFOX-4-hoidot olivat PFS:n suhteen vertailukelpoisia (non-inferior) sekä tutkimussuunnitelman kriteerit täyttäneessä (per protocol) potilasjoukossa että ITT-potilasjoukossa (ks. taulukko 9). Tulosten mukaan XELOX on kokonaisuenaan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 9). Ensisijaisten analyysien tekohetkellä ITT-ryhmän seurannan mediaanikesto oli 2,1 vuotta. Taulukossa 9 on esitetty myös kuuden kuukauden jatko seurannan analyysitulokset.

Taulukko 9: NO16967-tutkimuksen keskeiset tehotulokset hoidon vertailukelpoisuusanalyysissa (non-inferiority)

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
XELO X (PPP*: N = 251; ITT**: N = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: N = 252; ITT**: N = 314)	
Tutkimusryhmä	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 JATKO SEURANTA			
Tutkimusryhmä	Ajan mediaani potilaan tilan muuttumiseen (vrk)		Riskisuhde (95 % :n luottamusväli)
Muuttuja: taudista vapaa eloonjääminen			
PPP	154	166	1,04 (0,87,1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83,1,14)
Muuttuja: eloonjäämisaika			
PPP	393	402	1,05 (0,88,1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86,1,21)

*PPP = tutkimussuunnitelman kriteerit täyttäneet potilaat (per protocol)

**ITT = intent-to-treat-potilaat

Edennyttä mahasyöpä

Satunnaistettu ja kontrolloitu faasin 3 klininen monikeskustutkimus (ML17032) tukee kapesitabiinin käyttöä edenneen mahasyövän ensilinjan hoitona. Tässä tutkimuksessa satunnaistettiin 160 potilasta saamaan kapesitabiinia (1 000 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, sitten 7 päivän hoitotauko) ja sisplatiinia (80 mg/m² kahden tunnin infusiona kolmen viikon välein). Yhteensä 156 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU:ta (800 mg/m²/vrk jatkuvana infusiona päivinä 1–5 kolmen viikon välein) ja sisplatiinia (80 mg/m² kahden tunnin infusiona päivinä 1 kolmen viikon välein). Tutkimussuunnitelman mukaisessa (per protocol) analyysissa kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoito oli PFS:n suhteen vertailukelpoinen 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoitoon (riskitehyssuhde 0,81; 95 % :n luottamusväli 0,63–1,04). PFS:n mediaanikesto oli kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoidossa 5,6 kuukautta ja 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoidossa 5,0 kuukautta. Riskitehyssuhde oli eloonjäämisen (kokonaisuenaan) keston suhteen samaa luokkaa kuin taudin etenemisestä vapaan elinajan suhteen (riskitehyssuhde 0,85; 95 % :n luottamusväli 0,64–1,13). Eloonjäämisen mediaanikesto oli 10,5 kuukautta kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoidossa ja 9,3 kuukautta 5-FU:n ja sisplatiinin yhdistelmähoidossa.

Satunnaistettu faasin 3 klininen monikeskustutkimus (REAL-2), jossa kapesitabiinia verrattiin 5-FU:hun ja oksaliplatiinia sisplatiiniin, tukee kapesitabiinin käyttöä edenneen mahasyövän ensilinjan hoitona. Tässä

tutkimuksessa 1 002 potilasta satunnaistettiin saamaan yhtä seuraavista neljästä hoidosta 2 x 2 - yhdistelykokeessa:

- ECF: epirubisiinia (50 mg/m² boluksena päivänä 1 kolmen viikon välein), sisplatiinia(60 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja 5-FU:ta (200 mg/m² päivittäin jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta).
- ECX: epirubisiinia (50 mg/m² boluksena päivänä 1 kolmen viikon välein), sisplatiinia (60 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja kapesitabiinia (625 mg/m² kahdesti vuorokaudessa jatkuvana hoitona).
- EOF: epirubisiinia (50 mg/m² boluksena päivänä 1 kolmen viikon välein), oksaliplatiinia(130 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja 5-FU:ta (200 mg/m² päivittäin jatkuvana infuusiona keskuslaskimokatetrin kautta).
- EOX: epirubisiinia (50 mg/m² boluksena päivänä 1 kolmen viikon välein), oksaliplatiinia(130 mg/m² kahden tunnin infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein) ja kapesitabiinia (625 mg/m² kahdesti vuorokaudessa jatkuvana hoitona).

Tutkimussuunnitelman mukaista potilasjoukkoa koskeneet ensisijaiset tehon analyysit osoittivat, että kokonaiselinajan suhteen kapesitabiini ja 5-FU-pohjaiset hoito-ohjelmat olivat vertailukelpoisia (riskitiheysuhde 0,86; 95 %:n luottamusväli 0,8–0,99) sekä samoin oksaliplatiini- ja sisplatiinipohjaiset hoidot (riskitiheysuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,80–1,1). Kokonaiselinajan mediaanikesto oli 10,9 kuukautta kapesitabiinipohjaisissa hoito-ohjelmissa ja 9,6 kuukautta 5-FU- pohjaisissa hoito-ohjelmissa. Kokonaiselinajan mediaanikesto oli 10,0 kuukautta sisplatiinipohjaisissa hoito-ohjelmissa ja 10,4 kuukautta oksaliplatiinipohjaisissa hoito-ohjelmissa.

Kapesitabiinia on käytetty myös yhdessä oksaliplatiinin kanssa edenneen mahasyövän hoidossa. Kapesitabiinin monoterapiatutkimukset osoittavat, että kapesitabiinilla on vaikutusta edenneessä mahasyövässä.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpiä ja edennyttä mahasyöpää koskeva meta-analyysi

Kuuden kliinisen lääketutkimuksen (SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) meta-analyysi tukee sitä, että kapesitabiini voisi korvata 5-FU:n maha-suolikanavan syövän monoterapiassa ja yhdistelmähoidossa. Yhdistetyssä analyysissä oli mukana 3 097 potilasta, joiden hoito oli sisältänyt kapesitabiinia, ja 3 074 potilasta, joiden hoito oli sisältänyt 5-FU:ta.

Kokonaiselinajan mediaanikesto oli 703 päivää (95 %:n luottamusväli: 671–745) kapesitabiinia sisältänyttä hoitoa saaneilla potilailla ja 683 päivää (95 %:n luottamusväli: 646–715) 5-FU:ta sisältänyttä hoitoa saaneilla potilailla. Kokonaiselinajan riskitiheysuhde oli 0,94 (95 %:n luottamusväli 0,89–1,00; p = 0,0489), mikä osoittaa, että kapesitabiinia sisältäneet hoito-ohjelmat ovat yhtä tehokkaita 5-FU:ta sisältäneisiin hoito-ohjelmiin verrattuna.

Rintasyöpä

Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoito paikallisesti edenneessä tai metastaatteisessa rintasyövässä

Satunnaistettu ja kontrolloitu faasin 3 kliininen monikeskustutkimus tukee kapesitabiinin käyttöä yhdessä dosetakselin kanssa paikallisesti edenneessä taimetastaattisessa rintasyövässä, joka ei ole vastannut sytotoksiseen kemoterapiaan, ei myöskään antrasykliinihoitoon. Tässä tutkimuksessa satunnaistettiin 255 potilasta saamaan kapesitabiinia (1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, sitten viikon hoitotauko) ja dosetakselia (75 mg/m² yhden tunnin infuusio laskimoon kolmen viikon välein) yhdistelmää. 256 potilasta satunnaistettiin saamaan pelkkää dosetakselia (100 mg/m² yhden tunnin infuusiona laskimoon kolmen viikon välein). Eloönjääneisyys oli parempi (p = 0,0126) kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoidossa. Eloönjäämisen mediaanikesto oli 442 päivää kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoidossa ja 352 päivää pelkässä dosetakselihoidossa. Koko satunnaistetussa

tutkimusjoukossa objektiivinen hoitovaste saavutettiin (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % :lla kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoidossa ja 29,7 % :lla pelkässä dosetakselihoidossa ($p = 0,0058$). Aika taudin etenemiseen oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoidossa ($p < 0,0001$). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoidossa ja 128 päivää pelkässä dosetakselihoidossa.

Kapesitabiinin monoterapia, silloin kun taksaanihoito tai antrasykliiniä sisältänyt kemoterapia on epäonnistunut tai kun antrasykliinihoito on vasta-aiheinen

Kaksi faasin 2 kliinistä monikeskustutkimusta tukee kapesitabiinin monoterapian käyttöä, silloin kun taksaanihoito ja antrasykliiniä sisältänyt kemoterapia on epäonnistunut tai kun antrasykliinihoito on vasta-aiheinen. Näissä tutkimuksissa yhteensä 236 potilasta sai kapesitabiinia ($1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan, sitten yhden viikon hoitotauko). Objektiivinen kokonaisvaste saavutettiin (tutkijoiden arvion mukaan) 20 % :lla ensimmäisessä tutkimuksessa ja 25 % :lla toisessa tutkimuksessa. Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 93 päivää ensimmäisessä tutkimuksessa ja 98 päivää toisessa tutkimuksessa. Eloönjäämisen mediaanikesto oli 384 päivää ensimmäisessä tutkimuksessa ja 373 päivää toisessa tutkimuksessa.

Kaikki käyttöaiheet

Meta-analyysi 14 kliinisestä tutkimuksesta sisälsi tiedot yli 4 700 potilaasta, jotka olivat saaneet joko pelkkää kapesitabiinia tai kapesitabiinia yhdistettynä erilaisissa kemoterapiaohjelmissa eri käyttöaiheisiin (paksusuoli-, kolorektaali-, maha- ja rintasyöpä). Meta-analyysin mukaan kokonaisenaika oli pidempi kapesitabiinia saaneilla potilailla, jolle kehittyi käsi-oireyhtymä, kuin potilailla, jolle käsi-jalka-oireyhtymää ei kehittynyt. Kokonaisenaikan mediaanikesto oli ensin mainituilla potilailla 1 100 päivää (95 % :n luottamusväli 1 007–1 200) ja jälkimmäisenä mainituilla potilailla 691 päivää (95 % luottamusväli 638–754). Riskitehyyssuhde oli 0,61 (95 % luottamusväli 0,56–0,66).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset kapesitabiinia sisältävän alkuperäisvalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa paksusuolen ja peräsuolen adenokarsinooma, mahalaukun adenokarsinooma ja rintasyöpä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Kapesitabiinin farmakokinetiikkaa on selvitetty annosvälillä 502–3 514 mg/m²/vrk. Kapesitabiinin, 5'-deoksi-5-fluorosytidiinin (5'-DFCR) ja 5'-deoksi-5-fluorouridiinin (5'-DFUR) farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset päivinä 1 ja 14. 5-FU:n AUC-arvo oli 30–35 % suurempi päivänä 14. Kapesitabiiniannoksen pienentäminen vähentää systeemistä altistusta 5-FU:lle enemmän kuin annoksesta riippuvaisesti, sillä aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka on epälineaarinen.

Imeytyminen

Suun kautta otettu kapesitabiini imeytyy nopeasti ja ekstensiivisesti. Imeytynyt kapesitabiini muuntuu suuressa määrin 5'-DFCR- ja 5'-DFUR-metaboliiteiksi. Samanaikainen ruokailu hidastaa kapesitabiinin imeytymistä mutta vaikuttaa vain vähän 5'-DFUR:n ja sen lopputuotteen, 5-FU:n, AUC-arvoihin. Kun kapesitabiinia annettiin $1\ 250\ \text{mg}/\text{m}^2$ ruokailun jälkeen päivänä 14, huippupitoisuus plasmassa (C_{max} , mikrog/ml) oli kapesitabiinilla 4,67; 5'-DFCR:llä 3,05; 5'-DFUR:llä 12,1; 5-FU:lla 0,95 ja FBAL:lla (α -fluoro- β -alaniini) 5,46. Aika huippupitoisuuden saavuttamiseen (t_{max} , h) oli kapesitabiinilla 1,50; 5'-DFCR:llä 2,00; 5'-DFUR:llä 2,00; 5-FU:lla 2,00 ja FBAL:llä 3,34. AUC_{0-∞} (mikrog · h/ml) -arvo oli kapesitabiinilla 7,75, 5'-DFCR:llä 7,24, 5'-DFUR:llä 24,6; 5-FU:lla 2,03 ja FBAL:llä 36,3.

Jakautuminen

Ihmisen plasmalla tehtyjen *in vitro* -tutkimusten mukaan proteiineihin, lähinnä albumiiniin, sitoutumisaste on kapesitabiinilla 54 %, 5'-DFCR:llä 10 %, 5'-DFUR:llä 62 % ja 5-FU:lla 10 %.

Biotransformaatio

Kapesitabiini metaboloituu ensin maksan karboksyyliesteriäsiin välityksellä 5'-DFCR:ksi, jonka pääasiassa maksassa ja kasvainkudoksessa oleva sytidiinideaminaasi muuntaa edelleen 5'-DFUR:ksi. Tämän jälkeen 5'-DFUR aktivoituu katalyyttisesti tymidiinifosforylaasin (ThyPase) välityksellä.

Katalyyttiseen aktivointiin osallistuvia entsyymejä on kasvainkudoksen lisäksi myös terveessä kudoksessa, joskin tavallisesti pienempinä pitoisuuksina. Kapesitabiinin vaiheittainen, entsyymaattinen biotransformaatio 5-FU:ksi suurentaa pitoisuuksia kasvainkudoksissa. Kolorektaalikasvaimissa 5-FU näyttäisi muodostuvan suurimmaksi osaksi kasvaimen stroomasoluissa. Kun kolorektaalisyöpäpotilaille annettiin kapesitabiinia suun kautta, kasvaimen ja sen vieruskudoksen 5-FU-pitoisuussuhde oli 3,2 (vaihteluväli 0,9–8,0). Kasvaimen ja plasman 5-FU-pitoisuussuhde oli 21,4 (vaihteluväli 3,9–59,9; n = 8) ja terveen kudoksen ja plasman pitoisuussuhde 8,9 (vaihteluväli 3,0–25,8; n = 8).

Tymidiinifosforylaasin aktiivisuusmittaukset osoittivat aktiivisuuden olevan neljä kertaa suurempaa primaarisessa kolorektaalikasvaimessa kuin terveessä vieruskudoksessa. Immunohistokemiallisten tutkimusten mukaan tymidiinifosforylaasia näyttäisi olevan enimmäkseen kasvainten stroomasoluissa.

5-FU kataboloituu edelleen vähemmän toksiseksi dihydro-5-fluorourasiiliksi (FUH₂) dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymin välityksellä. Dihydropyrimidinaasi pilkkoo pyrimidiinirenkkaan, jolloin muodostuu 5-fluoro-ureidopropionihappoa (FUPA). Lopuksi β-ureidopropionaasi pilkkoo FUPA:n edelleen α-fluoro-β-alaniiniksi (FBAL), joka erittyy virtsaan. Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin aktiivisuus on reaktion nopeutta rajoittava vaihe. DPD:n puutos voi lisätä kapesitabiinin toksisuutta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$, h) oli kapesitabiinilla 0,85; 5'-DFCR:llä 1,11; 5'-DFUR:llä 0,66; 5-FU:lla 0,76 ja FBAL:lla 3,23. Kapesitabiini ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan. Annetusta kapesitabiiniannoksesta 95,5 % erittyy virtsaan. Erittyminen ulosteisiin on hyvin vähäistä (2,6 %). Virtsaan erittyvä päämetaboliitti on FBAL; se muodostaa annetusta annoksesta 57 %. Noin 3 % annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Yhdistelmähoito

Faasin 1 tutkimuksissa on selvitetty kapesitabiinin vaikutusta sekä dosetakselin että paklitakselin farmakokinetiikkaan ja päinvastoin: kapesitabiinilla ei osoitettu vaikutusta dosetakselin tai paklitakselin farmakokinetiikkaan (C_{max} ja AUC) eikä dosetakselilla tai paklitakselilla 5'-DFUR:n farmakokinetiikkaan.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Populaatiofarmakokineettinen analyysi perustui tuloksiin, jotka saatiin 505:ltä kapesitabiinihoitoa (1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa) saaneelta kolorektaalisyöpäpotilaalta. Seuraavat tekijät eivät vaikuttaneet tilastollisesti merkittävästi 5'-DFUR:n, 5-FU:n tai FBAL:n farmakokinetiikkaan: sukupuoli, maksan etäpesäkkeet tai niiden puuttuminen lähtötilanteessa, Karnofskyn toimintakykyluokka, kokonaisbilirubiini, seerumin albumiini, ASAT ja ALAT.

Potilaat, joilla on maksan etäpesäkkeistä johtuva maksan vajaatoiminta: Farmakokineettisen tutkimuksen mukaan kapesitabiinin biologinen hyötyosuus ja potilaan altistus 5-FU:lle saattavat olla suuremmat niillä syöpäpotilailla, joilla on maksan etäpesäkkeistä johtuva lievä tai keskivaikkea maksan

vajaatoiminta, kuin potilailla, joilla maksan vajaatoimintaa ei ole. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista ei ole saatavissa farmakokineettisiä tietoja.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta: Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana lievästä vaikeaan munuaisten vajaatoimintaa sairastaneita syöpäpotilaita, ei nähty vaikutusta kreatiniinipuhdistuman vaikutuksesta muuttumattoman lääkeaineen ja 5-FU:n farmakokinetiikkaan. Kreatiniinipuhdistuman todettiin vaikuttavan systeemiseen 5'-DFUR-altistukseen (kun kreatiniinipuhdistuma pienenee 50 %, 5'-DFUR:n AUC suurenee 35 %) ja FBAL-altistukseen (kun kreatiniinipuhdistuma pienenee 50 %, FBAL:n AUC suurenee 114 %). FBAL on metaboliitti, jolla ei ole antiproliferatiivista vaikutusta.

Iäkkäät: Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleet potilaat olivat hyvin eri-ikäisiä (27–86-vuotiaita), ja heistä 234 (46 %) oli vähintään 65-vuotiaita. Analyysin tulosten mukaan potilaan ikä ei vaikuta 5'-DFUR:n tai 5-FU:n farmakokinetiikkaan. FBAL:n AUC-arvo suureni iän myötä (20 %:n lisäys ikään suurentaa FBAL:n AUC-arvoa 15 %). Suureneminen johtuu todennäköisesti munuaistoiminnan muutoksesta.

Etniset tekijät: Kun kapesitabiinia annettiin suun kautta 825 mg/m² kahdesti vuorokaudessa 14 päivän ajan, kapesitabiinin C_{max}-arvo oli noin 36 % pienempi ja AUC-arvo 24 % pienempi japanilaispotilailla (n = 18) kuin valkoihoisilla (n = 22). Japanilaispotilailla myös FBAL:n C_{max}-arvo oli noin 25 % pienempi ja AUC 34 % pienempi kuin valkoihoisilla. Näiden erojen kliininen merkitys ei ole tiedossa. Altistumisessa muille metaboliiteille (5'-DFUR, 5'-DFUR ja 5-FU) ei ilmennyt merkittäviä eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annon toksisuustutkimuksissa kapesitabiinin päivittäinen anto suun kautta Cynomolgus-apinoille ja hiirille aiheutti fluoropyrimidiineille tyypillisiä toksisia vaikutuksia ruoansulatuskanavassa, imukudoksissa ja verta muodostavissa elimissä. Nämä toksisuudet olivat korjaantuvia. Kapesitabiinilla huomattiin ihotoxisuutta, joka ilmeni tyypillisesti degeneratiivisina/regressiivisinä muutoksina. Kapesitabiinilla ei todettu maksaan eikä keskushermostoon kohdistuvaa toksisuutta. Cynomolgus-apinoilla kardiovaskulaarista toksisuutta (esim. PR- tai QT-ajan piteneminen) oli havaittavissa laskimoon annon (100 mg/kg) jälkeen mutta ei toistuvan suun kautta annon (1 379 mg/m²/vrk) jälkeen.

Hiirillä tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa ei saatu näyttöä kapesitabiinin karsinogeenisuudesta. Naarashiirillä havaittiin tavanomaisissa hedelmällisyystutkimuksissa kapesitabiinin aiheuttamaa hedelmällisyyden heikkenemistä, joka kuitenkin korjaantui lääkkeettömän jakson jälkeen. Lisäksi yhden 13-viikkoisen tutkimuksen aikana havaittiin uroshiirten sukupuolielimissä surkastuma- ja rappeumamuutoksia. Nämä muutokset kuitenkin korjaantuivat lääkkeettömän jakson jälkeen (ks. kohta 4.6).

Alkiotoxisuutta ja teratogeenisuutta selvittäneissä hiiritutkimuksissa havaittiin annokseen liittyntä sikiöiden resorption ja teratogeenisuuden lisääntymistä. Suurten annosten havaittiin aiheuttavan apinoille keskenmenoja ja alkiokuolleisuutta, sen sijaan näyttöä teratogeenisuudesta ei saatu.

Kapesitabiini ei ollut *in vitro* mutageeninen bakteereille (Amesin testi) eikä nisäkässoluille (kiinanhamsteri, V79/HPRT-geenimutaatiokoe). Muiden nukleosidianalogien (eli 5-FU:n) tavoin kapesitabiini oli klastogeeninen ihmisen lymfosyyteissä (*in vitro*), ja sillä ilmeni hiiren luuytimen mikrotumatestissä positiivinen trendi (*in vivo*).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

vedetön laktoosi
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
hypromelloosi
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
talkki
titaanidioksidi (E 171)
punainen rautaoksidi (E 172)
keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Capecitabine Koanaa tabletti, kalvopäällysteinen on saatavana PVC/PVdC/alumiiniläpipainolevyissä.

Pakkauskoot:

Capecitabine Koanaa 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkauskoko: 60 kalvopäällysteistä tablettia (kuusi kymmenen tabletin läpipainoliuskaa).

Capecitabine Koanaa 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pakkauskoko: 120 kalvopäällysteistä tablettia (kaksitoista kymmenen tabletin läpipainoliuskaa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Koanaa Healthcare GmbH,
Fehrgasse 7, 2401
Fischamend,
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

150 mg: 35714
500 mg: 35715

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29/07/2019