

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Capecitabin Actavis 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg kapesitabiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi Capecitabin Actavis 500 mg:n tabletti sisältää 41 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valmisteen kuvaus:

500 mg tabl:

Vaaleanpunainen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti (noin 17,1 mm x 8,1 mm), jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”500” ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kapesitabiini on tarkoitettu:

- liitännäishoidoksi potilaille, joilta on kirurgisesti poistettu luokan III (Dukes C-luokan) 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).
- käytettäväksi yhdistelmähoitona dosetakselin (ks. kohta 5.1) kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä sen jälkeen, kun sytotoksinen solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi. Aikaisempiin hoitoihin on pitänyt kuulua antrasykliini.
- käytettäväksi monoterapiana potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, sen jälkeen, kun taksaaneja ja antrasykliiniä sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi tai kun jatkohoitoa antrasykliineillä ei voida käyttää.

4.2 Annostus ja antotapa

Kapesitabiinia tulisi määrätä ainoastaan antineoplastisten lääkeaineiden käyttöön perehtynyt lääkäri. Kaikkia potilaita suositellaan seuraamaan tarkoin ensimmäisen hoitajakson aikana. Hoito on keskeytettävä, jos tauti etenee tai jos potilas ei siedä hoitoa. Normaaliin ja pienennettyjen annosten kehon pinta-alaan perustuvat laskukaavat aloitusannoksista 1 250 mg/m² ja 1 000 mg/m² esitetään taulukoissa 1 ja 2.

Annostus

Suosittelun annostus (ks. kohta 5.1).

Monoterapia

Paksusuoli-, kolorektaali- ja rintasyöpä:

Monoterapiassa suositeltu aloitusannos paksusuolisyövän liittämissä hoidossa, metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa tai paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoidossa on 1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa (aamuin ja illoin, vastaten 2 500 mg:n/m² päivittäistä kokonaisannosta) 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko. Luokan III paksusuolisyöpää sairastavilla potilailla liittämissä hoidon hoitosuositus on 6 kuukautta.

Yhdistelmähoito

Paksusuoli-, kolorektaali- ja mahasyöpä:

Yhdistelmähoitossa suositeltu aloitusannos on 800 - 1 000 mg kapesitabiinia/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko. Annosteltaessa lääkettä jatkuvasti annosta pienennetään 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 irinotekaanin annos 200 mg/m² päivänä 1. Bevakitsumabin sisällyttäminen yhdistelmähoitoon ei vaikuta kapesitabiinin aloitusannokseen. Kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoitoa saavien potilaiden tulisi saada esilääkityksenä riittävä nesteytys sekä antiemeettejä ennen sisplatiinin antoa sisplatiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Oksaliplatiinin valmisteyhteenvedon mukaista esilääkitystä antiemeeteillä suositellaan potilaille, jotka saavat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin yhdistelmähoitoa. Luokan III paksusuolisyöpää sairastavien potilaiden liittämissä hoidon hoitosuositus on 6 kuukautta.

Rintasyöpä:

Yhdistelmähoitossa dosetakselin kanssa suositeltu kapesitabiinin aloitusannos metastasoituneen rintasyövän hoidossa on 1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan, jonka jälkeen seuraa 7 päivän tauko. Dosetakselin annos on puolestaan 75 mg/m² yhden tunnin i.v.-infusiona joka kolmas viikko. Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saaville potilaille olisi annettava esilääkityksenä jotakin oraalista kortikosteroidia, kuten deksametasonia, ennen dosetakselin antoa. Esilääkityksen annostusohjeet löytyvät dosetakselin valmisteyhteenvedosta.

Kapesitabiiniannoksen laskeminen

Taulukko 1: Normaalien ja ns. pienennettyjen kapesitabiiniannosten laskeminen kehon pinta-alan mukaan aloitusannoksista 1 250 mg/m²

	Annostaso 1 250 mg/m² (kahdesti vuorokaudessa)				
	Täysi annos	Tablettien (150 mg ja/tai 500 mg) lukumäärä kerta-annosta kohden (joka annos otettava aamuin ja illoin)		Pienennetty annos (75 %)	Pienennetty annos (50 %)
	1 250 mg/m²			950 mg/m²	625 mg/m²
Kehon pinta-ala (m²)	Kerta-annos (mg)	150 mg	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1 500	-	3	1 150	800
1,27 - 1,38	1 650	1	3	1 300	800
1,39 - 1,52	1 800	2	3	1 450	950
1,53 - 1,66	2 000	-	4	1 500	1 000
1,67 - 1,78	2 150	1	4	1 650	1 000
1,79 - 1,92	2 300	2	4	1 800	1 150

1,93 - 2,06	2 500	-	5	1 950	1 300
2,07 - 2,18	2 650	1	5	2 000	1 300
≥ 2,19	2 800	2	5	2 150	1 450

Taulukko 2: Normaalien ja kapesitabiiniannosten laskeminen kehon pinta-alan mukaan aloitusannoksista 1 000 mg/m²

	Annostaso 1 000 mg/m ² (kahdesti vuorokaudessa)				
	Täysi annos 1 000 mg/m ²	Tablettien (150 mg ja/tai 500 mg) lukumäärä kerta- annosta kohden (joka annos otettava aamuin ja illoin)		Pienennetty annos (75 %) 750 mg/m ²	Pienennetty annos (50 %) 500 mg/m ²
Kehon pinta-ala (m ²)	Kerta-annos (mg)	150 mg	500 mg	Kerta-annos (mg)	Kerta-annos (mg)
≤ 1,26	1 150	1	2	800	600
1,27 - 1,38	1 300	2	2	1 000	600
1,39 - 1,52	1 450	3	2	1 100	750
1,53 - 1,66	1 600	4	2	1 200	800
1,67 - 1,78	1 750	5	2	1 300	800
1,79 - 1,92	1 800	2	3	1 400	900
1,93 - 2,06	2 000	-	4	1 500	1 000
2,07 - 2,18	2 150	1	4	1 750	1 050
≥ 2,19	2 300	2	4	1 750	1 100

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 suurentaa uudestaan. Jos hoitavan lääkärin mukaan on epätodennäköistä, että toksisuus voisi muuttua vakavaksi tai henkeä uhkaavaksi, hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella ilman annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. Esimerkkejä tällaisista toksisuuksista ovat hiustenlähtö, makuaistimusten muutokset ja kynsimuutokset. Kapesitabiinihoitoa saaville potilaille on kerrottava, että hoito on keskeytettävä välittömästi, jos kohtalaisia tai vakavia toksisuusoireita ilmenee. Toksisuuden takia ottamatta jääneitä kapesitabiiniannoksia ei pidä ottaa myöhemmin. Toksisuusoireiden ilmaantuessa annosta suositellaan säädettäväksi seuraavien ohjeiden mukaisesti:

Taulukko 3: Ohjeet kapesitabiiniannoksen pienentämiseksi (kolmen viikon jaksoina annettava tai jatkuva hoito)

Toksisuusaste*	Annosmuutokset hoitojakson aikana	Annosmuutokset seuraavaa hoitojaksoa/annosta varten (prosentuaalinen osuus aloitusannoksesta)
• Aste I	ylläpidä annostasoa	ylläpidä annostasoa
• Aste II		
– kun oire ilmenee ensimmäinen kerran	keskeytä hoito kunnes toksisuus lievittynyt asteelle 0 - I	100 %
– kun oire ilmenee toisen kerran		75 %
– kun oire ilmenee		50 %

kolmannen kerran		
– kun oire ilmenee neljännen kerran	lopeteta hoito pysyvästi	ei sovellettavissa
• Aste III		
– kun oire ilmenee ensimmäinen kerran	keskeytä hoito kunnes toksisuus lievittänyt asteelle 0 - I	75 %
– kun oire ilmenee toisen kerran		50 %
– kun oire ilmenee kolmannen kerran	lopeteta hoito pysyvästi	ei sovellettavissa
• Aste IV		
– kun oire ilmenee ensimmäinen kerran	lopeteta hoito pysyvästi <i>tai</i> jos hoitavan lääkärin mielestä hoidon jatkaminen on potilaan kannalta paras vaihtoehto, keskeytä hoito, kunnes oireet lievittyvät 0 - I -asteisiksi	50 %
– kun oire ilmenee toisen kerran	keskeytä hoito pysyvästi	ei sovellettavissa

* 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 3)" -luokitusta. Käsi-jalkaoireyhtymä ja hyperbilirubinemia, katso kohta 4.4.

Hematologiset oireet:

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 laboratoriotulokset osoittavat neutrofiilimäärän laskevan alle $1,0 \times 10^9/l$ tai verihiutaleiden määrän laskevan alle $75 \times 10^9/l$.

Toksisuusoireiden vaatimat annosmuutokset, kun kapesitabiinia käytetään kolmen viikon jaksoina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa:

Jos toksisuusoireita esiintyy käytettäessä kapesitabiinia kolmen viikon jaksoina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, on kapesitabiinin annosmuutokset tehtävä taulukossa 3 annettujen ohjeiden mukaan, ja yhdistelmähoidossa käytettyjen muiden lääkkeiden annosten säädöt kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedojen mukaisesti.

Jos hoitojakson alussa joko kapesitabiinin tai yhdistelmähoidossa käytettävien toisten lääkkeiden antoa on tarpeen lykätä, on kaikkien lääkkeiden antoa viivästyttävä, kunnes edellytykset kaikkien lääkkeiden aloittamiselle uudestaan ovat olemassa.

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

Jos muut lääkkeet on lopetettava pysyvästi, voidaan kapesitabiinihoitoa kuitenkin jatkaa, kunhan edellytykset kapesitabiinilääkityksen uudelleenaloittamiselle täyttyvät.

Tätä ohjetta noudatetaan kaikissa käyttöaiheissa ja myös kaikkien erityispotilasryhmien osalta.

Toksisuusoireiden vaatimat annosmuutokset, kun kapesitabiinia käytetään jatkuvana hoitona yhdessä muiden lääkkeiden kanssa:

Jos toksisuusoireita ilmenee käytettäessä kapesitabiinia jatkuvana hoitona yhdessä muiden lääkkeiden kanssa, on kapesitabiinin annosmuutokset tehtävä taulukossa 3 annettujen ohjeiden mukaisesti, ja yhdistelmähoidossa käytettävien muiden lääkkeiden osalta kyseisten valmisteiden valmisteyhtenvetojen mukaisesti.

Erytisympotilasryhmien annostus:

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kapesitabiinin käyttö on vasta-aiheista vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta [kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa alle 30 ml/min (Cockcroft ja Gault)] kärsivien potilaiden hoidossa. Asteiden III ja IV reaktioiden ilmaantuvuus on keskimääräistä suurempi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa 30 - 50 ml/min) sairastavilla potilailla. Lähtötilanteessa kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden osalta suositellaan 1250 mg:n kapesitabiinialoitusannoksen pienentämistä 75 %:iin. 1000 mg:n aloitusannosta ei sen sijaan tarvitse pienentää, jos potilaalla on kohtalainen munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa. Aloitusannoksen pienentämistä ei tarvita lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma lähtötilanteessa 51 - 80 ml/min) sairastavien potilaiden hoidossa. Huolellista seuranta ja hoidon pikaista lopettamista suositellaan, jos potilaalle kehittyy jokin asteen II, III tai IV haittatapahtuma joko ns. normaalihoitoa aikana tai taulukon 3 mukaisesta annoksen pienentämisestä huolimatta. Kapesitabiinihoito on lopetettava, jos kreatiniinipuhdistuma laskee alle 30 ml/min hoidon aikana. Nämä munuaisten vajaatoimintaa koskevat suositukset annoksen säätämisestä pätevät sekä monoterapiassa että yhdistelmähoidossa (ks. myös alla oleva kohta ”Iäkkäät”).

Iäkkäät potilaat

Monoterapiassa ei ole tarvetta aloitusannoksen säätämiseen. Hoitoon liittyviä asteen III tai IV haittavaikutuksia on kuitenkin esiintynyt keskimääräistä useammin iäkkäillä (vähintään 60 vuotta täyttäneillä) kuin nuoremmilla potilailla.

Kun kapesitabiinia on käytetty yhdistelmähoitona muiden lääkkeiden kanssa, ovat iäkkäämmät (vähintään 65 vuotta täyttäneet) potilaat kokeneet enemmän asteen III tai IV haittavaikutuksia (mukaan lukien hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittavaikutuksia) kuin heitä nuoremmat potilaat. On suositeltavaa, että 60 vuotta täyttäneitä potilaita seurataan tarkoin kapesitabiinihoidon aikana.

- Yhdistelmähoito dosetakselin kanssa:

60 vuotta täyttäneillä potilailla on havaittu lisääntynyt määrä asteen III ja IV hoitoon liittyviä haittavaikutuksia sekä hoitoon liittyviä, vakavia haittavaikutuksia verrattuna nuorempiin potilaisiin (ks. kohta 5.1). Vähintään 60-vuotiaille potilaille suositellaan kapesitabiinin aloitusannoksen pienentämistä 75 %:iin (950 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa). Jos vähintään 60 vuotta täyttäneellä potilaalla ei havaita toksisuutta, kun häntä on hoidettu kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmällä käyttäen pienennettyä kapesitabiinin aloitusannosta, voidaan kapesitabiiniannosta asteittain ja varoen suurentaa tasolle 1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Capecitabin Actavis-tabletit niellään veden kera 30 minuutin kuluessa ruokailun jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Vakavat ja odottamattomat reaktiot aikaisemmalle fluoropyrimidiinihoidolle

- Yliherkkyysvaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai fluorourasiilille
- Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) aktiivisuuden täydellinen puuttuminen (ks. kohta 4.4).
- Raskaus tai imetys
- Vaikea-asteinen leukopenia, neutropenia tai trombosytopenia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Hoito sorivudiinilla tai sorivudiinin kemiallisilla analogeilla (esim. brivudiini) (ks. kohta 4.5)
- Mahdolliset kontraindikaatiot muita yhdistelmähoidossa käytettäviä lääkkeitä kohtaan on myös huomioitava (ja kyseiset muut lääkkeet jätettävä pois, jos vasta-aiheita esiintyy).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Annosta rajoittavat toksisuudet

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

Ripuli

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

Elimistön kuivuminen

Nestevajetta on pyrittävä estämään tai korjaamaan heti sen ilmetessä. Potilaat, joilla ilmenee ruokahaluttomuutta, 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 lääkevalmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan munuaistoksisia vaikutuksia. Nestevajauksesta aiheutuva akuutti munuaisten vajaatoiminta saattaa johtaa potilaan kuolemaan. Jos asteen II (tai korkeampiasteista) nestevajetta ilmenee, on kapesitabiinihoito heti keskeytettävä ja nestevaje korjattava. Kapesitabiinilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen ennen kuin potilaan nestetasapaino on korjattu ja kaikki taustalla olevat syyt on selvitetty tai ne ovat hallittavissa. Tarvittaessa annosta on säädettävä taustalla olevan haittatapahtuman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Käsi-jalkaoireyhtymä

Käsi-jalkaoireyhtymä tunnetaan myös käsi- ja jalkojen ihoreaktionä, kämmenien ja jalkapohjien erytrodysesiesiana tai kemoterapiasta johtuvana raajojen distaalisenä eryteemana.

Asteen I käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsi- ja/tai jalkojen puutumisena, tuntohäiriönä/tuntoharhoina, pistelynä, kivuttomana turvotuksena tai punoituksena ja/tai epämukavuutena, joka ei haittaa potilaan jokapäiväisiä toimintoja. Asteen II käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsi- ja/tai jalkojen ihon kivuliaana punoituksena ja turvotuksena, joka on niin häiritsevää, että se hankaloittaa potilaan suoriutumista jokapäiväisistä toiminnoistaan. Asteen III käsi-jalkaoireyhtymä määritellään käsi- ja/tai jalkojen ihon vetistäväenä hilseilynä, haavaumina, rakkuloiden puhkeamisena iholla ja vaikeana kipuna, jotka hankaloittavat potilaan elämää niin, ettei hän kykene suoriutumaan jokapäiväisistä toiminnoistaan tai työstään. Pitkään jatkuva tai vaikea-asteinen käsi-jalkaoireyhtymä (aste II tai vaikeampi) voi lopulta johtaa sormenjalkikuvioiden häviämiseen, ja sitä kautta potilaan tunnistamiseen liittyviin ongelmiin. Jos asteen II tai III käsi-jalkaoireyhtymää ilmenee, on kapesitabiinihoito keskeytettävä, kunnes oireet paranevat tai lievittyvät I-asteisiksi. Asteen III käsi-jalkaoireyhtymän jälkeen kapesitabiiniannoksia on pienennettävä. Kapesitabiinin ja sisplatiinin yhdistelmähoidossa ei suositella B6-vitamiinin (pyridoksiinin) käyttöä käsi-jalkaoireyhtymän oireenmukaiseen tai sekundaariseen profylaktiseen hoitoon, sillä joidenkin julkaisujen mukaan tämä saattaa

heikentää sisplatiinin tehoa. Siitä on jonkin verran näyttöä, että deksantanoli tehoa kapesitabiinihoitoa 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 harvoissa tapauksissa QT-ajan piteneminen). Nämä haittavaikutukset saattavat esiintyä tavallista yleisemmin potilailla, joilla ennestään on sepelvaltimotauti. Sydämen rytmihäiriöitä (mukaan lukien kammiovärinä, kääntyvien kärkien takykardia ja harvavyöntisyys), angina pectorista, sydäninfarkteja, sydämen vajaatoimintaa ja kardiomyopatiaa on raportoitu kapesitabiinihoitoa saaneilla potilailla. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on todettu merkittäviä sydänsairauksia, rytmihäiriöitä tai angina pectorista (ks. kohta 4.8).

Hypo- tai hyperkalsemia

Kapesitabiinihoidon yhteydessä on raportoitu hypo- tai hyperkalsemiaa. Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla ennestään on hypo- tai hyperkalsemia (ks. kohta 4.8).

Keskus- tai perifeerisen hermoston sairaudet

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on jokin keskus- tai perifeerisen hermoston sairaus, kuten aivometastaasit tai neuropatia (ks. kohta 4.8).

Diabetes mellitus tai elektrolyyttitasapainohäiriöt

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes tai jokin elektrolyyttitasapainohäiriö, sillä heidän oireensa saattavat pahentua kapesitabiinihoidon aikana.

Antikoagulanttihoito kumariinijohdannaisilla

Interaktiotutkimuksessa, jossa varfariinia annettiin kerta-annoksena, S-varfariinin keskimääräisen AUC-arvon havaittiin suurentuneen merkittävästi (+ 57 %). Nämä tulokset viittaavat kyseisten lääkeaineiden väliseen interaktioon, joka todennäköisesti aiheutuu kapesitabiinin aikaansaamasta sytokromi P450 2C9 - isoentsyymijärjestelmän estosta. Kapesitabiinia ja kumariinijohdannaisilla toteutettua oraalista antikoagulanttihoitoa saavien potilaiden vastetta antikoagulanttihoitolle (INR tai protrombiiniaika) on seurattava huolellisesti ja antikoagulanttiannosta tarvittaessa säädettävä seurantatulosten mukaan (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

Asteen III ja IV haittavaikutusten ilmaantuvuus on keskimääräistä suurempi kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiiniinipuhdistuma 30 - 50 ml/min) sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD:n) puute

5-fluorourasiilihoitoon on harvoin liittynyt DPDaktiivisuuden puutokseen liittyvää odottamatonta, vaikea-asteista toksisuutta (esim. stomatiittia, ripulia, limakalvotulehduksia, neutropeniaa ja hermotoksisuutta).

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 määritellä tarkkaan, tiedetään, että hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan toksisuuden riski on suurin potilailla, joiden *DPYD*-geenipaikassa on tietty homotsygoottinen mutaatio tai tietty heterotsygoottisten mutaatioiden yhdistelmä, joka voi aiheuttaa DPD-entsyymin aktiivisuuden täydellisen tai lähes täydellisen puuttumisen (mikä määritetään laboratorioanalyyseillä). Tälle potilasryhmälle ei saa antaa kapesitabiinihoitoa (ks. kohta 4.3). Minkään annoksen ei ole osoitettu olevan turvallinen potilaille, joilta DPD:n aktiivisuus puuttuu täysin.

Jos potilaalla on DPD:n osittainen puutos (esim. niillä, joilla on *DPYD*-geeniapaikassa heterotsygoottinen mutaatio) ja kapesitabiini-hoidon hyötyjen potilaalle katsotaan olevan sen riskejä suuremmat (kun huomioidaan vaihtoehdoisen fluoropyrimidiiniä sisältämättömän solunsalpaajahoidon sopivuus potilaalle), potilaan hoidossa on oltava äärimmäisen varovainen, potilasta on seurattava tihein väliajoin ja annosta on säädettävä toksisuuden mukaan. Tietoja ei ole riittävästi, jotta voitaisiin suositella jonkin tietyn annoksen käyttöä, jos potilaalla on spesifisellä testillä määritetty DPD:n osittainen aktiivisuus.

Jos kapesitabiinia annetaan potilaalle, jonka DPD:n puutteesta ei tiedetä, seurauksena saattaa ilmaantua hengenvaarallista toksisuutta, joka ilmenee akuuttina yliannostuksena (ks. kohta 4.9). Jos potilaalle ilmaantuu akuuttia vaikeusasteeltaan gradus 2-4 toksisuutta, hoito on keskeytettävä heti. Hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava toksisuuden ilmaantumisen, keston ja vaikeusasteen kliinisen arvion perusteella.

Silmäkomplikaatiot

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

Vaikea-asteiset ihoreaktiot

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

Koska tämä lääke sisältää laktoosimonohydraattia apuaineenaan, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on suoritettu vain aikuisilla.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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 kumariinijohdannaisien antikoagulanttien kanssa jäljempänä ja kohdassa 4.4.

Kumariinijohdannaisiin kuuluvat antikoagulantit

Muutoksia hyytymisparametreissa ja/tai verenvuototaipumuksessa on esiintynyt potilailla, jotka ovat käyttäneet kapesitabiinia ja kumariinantikoagulanttia (esim. varfariinia tai fenprokumonia) samanaikaisesti. Nämä muutokset ilmaantuivat useiden päivien ja jopa useiden kuukausien kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta, joissakin tapauksissa vasta kuukauden kuluessa kapesitabiinihoidon päättymisestäkin. Kliinisessä farmakokineettisessä interaktiotutkimuksessa varfariinin 20 mg:n kerta-annoksen jälkeen kapesitabiinihoito suurensi S-varfariinin AUC-arvoa 57 %:lla ja INR-arvoa 91 %:lla. Koska R-varfariinin metabolia ei muuttunut, tulokset osoittavat kapesitabiinin heikentävän isoentsyymi 2C9:n toimintaa, mutta ei isoentsyymien 1A2 ja 3A4. Kapesitabiinia ja kumariinantikoagulanttia samanaikaisesti käyttävien potilaiden hyytymisparametrejä (PT tai INR) on seurattava säännöllisin väliajoin ja antikoagulanttiannosta on säädettävä tulosten mukaan.

Fenytoiini

Fenytoiinipitoisuuksien nousua plasmassa on raportoitu, kun kapesitabiinia on käytetty yhtä aikaa fenytoiinin kanssa. Yksittäistapauksissa fenytoiinipitoisuuden nousu on aiheuttanut fenytoiinin myrkytysoireita. Potilaita, jotka käyttävät fenytoiinia ja kapesitabiinia samanaikaisesti, on seurattava säännöllisesti fenytoiinipitoisuuksien kohoamisen varalta.

Foliinihappo/foolihappo

Tutkimus, jossa kapesitabiinia ja foliinihappoa käytettiin samanaikaisesti, antoi viitteitä siitä, ettei foliinihapolla olisi merkittävää vaikutusta kapesitabiinin tai sen metaboliittien farmakokinetikalle. Foliinihapolla on kuitenkin merkitystä kapesitabiinin farmakodynamiikalle, ja foliinihappo saattaa lisätä kapesitabiinin toksisuutta, sillä kun kapesitabiinia käytetään yksinään, sen suurin siedetty annos (= MTD) jaksoittaista annostusta käytettäessä on 3 000 mg/m²/vrk, mutta MTD on vain 2 000 mg/m²/vrk, kun kapesitabiinia käytettiin yhdessä foliinihapon kanssa (30 mg kahdesti päivässä suun kautta). Lisääntynyt toksisuus saattaa olla oleellista siirryttäessä 5-FU/LV-hoidosta kapesitabiinihoitoon. Tämä saattaa olla foliinihapon ja foolihapon samankaltaisuuden vuoksi oleellista myös käytettäessä foolihappolisää folaattipuutokseen.

Sorivudiini ja sen analogit

Sorivudiinin ja 5-FU:n välillä on kuvattu kliinisesti merkitsevää interaktiota. Kyseinen interaktio on seurausta sorivudiinin dihydropyrimidiinidehydrogenaasia estävästä vaikutuksesta. Tämä interaktio, joka lisää fluoropyrimidiinien toksisuutta, voi jopa johtaa potilaan kuolemaan. Näin ollen kapesitabiinia ei saa käyttää samanaikaisesti sorivudiinin tai sen kemiallisten sukulaisaineiden, kuten brivudiinin, kanssa (ks. kohta 4.3). Sorivudiinin tai sen kemiallisten sukulaisaineiden (esim. brivudiinin) annostelun päättymisen ja kapesitabiinihoidon aloittamisen välissä on oltava vähintään 4 viikon tauko.

Antasidit

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

Allopurinoli

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

Interferoni alfa

Kapesitabiinin suurin siedetty annos (MTD) oli 2 000 mg/m²/vrk, kun sitä käytettiin samanaikaisesti interferoni alfa-2a:n (3 milj. IU/m²/vrk) kanssa, kun MTD kapesitabiinimonoterapian yhteydessä oli 3 000 mg/m²/vrk.

Sädehoito

Korkein siedetty annos käytettäessä pelkkää kapesitabiinia jaksoittaisena hoitona on 3 000 mg/m² vuorokaudessa. Peräsuolisyövän yhdistelmähoidossa sädehoidon kanssa kapesitabiinin MTD on puolestaan 2 000 mg/m² vuorokaudessa, kun käytetään 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.

Yhteisvaikutukset ruoka-aineiden kanssa

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa potilaita kehoitettiin ottamaan kapesitabiinilääkityksensä 30 minuutin kuluessa ruokailun jälkeen. Koska tämänhetkiset tiedot lääkkeen tehosta ja turvallisuudesta perustuvat edellä mainittuun ohjeeseen, kapesitabiini suositellaan otettavaksi ruokailun yhteydessä. Kapesitabiinin imeytymisnopeus tosin laskee, kun lääke otetaan ruokailun yhteydessä (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/miesten ja naisten ehkäisy

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

Raskaus

Kapesitabiinia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla, mutta kapesitabiinin voidaan kuitenkin olettaa mahdollisesti aiheuttavan haittaa sikiölle raskaudenaikaisessa käytössä. Eläimillä suoritetuissa lisääntymistoksisuuskokeissa kapesitabiini on aiheuttanut sikiökuolemia ja epämuodostumia. Löydökset ovat odotettuja fluoropyrimidiinjohdannaiselta. Kapesitabiinin käyttö raskauden aikana on vasta-aiheinen.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kapesitabiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, sillä se voi aiheuttaa huimausta, uupumusta ja pahoinvointia.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kapesitabiinin kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yli 3 000 potilaan aineistoon, jossa kapesitabiinia on annettu joko monoterapiana tai yhdistettynä eri kemoterapiahoitoihin useiden eri syöpätyyppien hoidossa. Kapesitabiinimonoterapian turvallisuusprofiili on samankaltainen metastasoituneessa rintasyövässä, metastasoituneessa kolorektaalisyövässä ja suolistosyövän liittämishoidossa. Päättökäytön yksityiskohdat (kuten tutkimusasetelma ja tärkeimmät tulokset tehon osalta) on esitetty kohdassa 5.1.

Yleisimmin raportoidut ja/tai kliinisesti merkitsevät hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat ruoansulatuselimistöön liittyvät häiriöt (etenkin ripuli, pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, suutulehdus), käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia), uupumus, voimattomuus, ruokahaluttomuus, sydäntoksisuudet, tromboosi/embolia ja munuaisten toimintahäiriön paheneminen potilailta, joilla entuudestaan oli heikentynyt munuaistoiminta.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on lueteltu kapesitabiinimonoterapiaan liittyvät haittavaikutukset, joiden syy-yhteydet lääkkeeseen tutkijat ovat arvioineet mahdollisiksi, todennäköisiksi tai epätodennäköisiksi. Vastaavasti taulukossa 5 on lueteltu kapesitabiiniyhdistelmähoitoon liittyvät haittavaikutukset useissa käyttöaiheissa eri kemoterapiahoitoissa.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheydensä mukaan 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 esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kapesitabiinimonoterapia

Taulukossa 4 esitetään kapesitabiinimonoterapiaan liittyneet haittavaikutukset, jotka perustuvat kolmen päätutkimuksen ja yli 1 900 potilaan turvallisuustietojen yhdistettyyn analyysiin (tutkimukset M66001, SO14695 ja SO14796). Haittavaikutukset on sisällytetty eri yleisyysluokkiin haittavaikutusten kokonaisesiintyvyyden mukaan yhdistetyssä analyysissä.

Taulukko 4: Yhteenvedo hoitoon liittyneistä haittavaikutuksista, joita on raportoitu kapesitabiinimonoterapiaa saaneilla potilailla

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset	Harvinaisen/Hyvin harvinaisen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
	Kaikki vaikeusasteet	Kaikki vaikeusasteet	Vaikeat ja/tai henkeä uhkaavat (aste III - IV) tai kliinisesti merkitsevät haittavaikutukset	
Infektiot	-	herpesvirusinfektio n, nasofaryngiitti, alempien hengitysteiden infektiot	sepsis, virtsatieinfektiot, selluliitti, tonsilliitti, faryngiitti, sammassuussa, influenssa, gastroenteriitti, sienitulehdukset, infektiot, hammasabsessit	
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		-	lipoomat	
Veri ja imukudos	-	neutropenia, anemia	kuumeinen neutropenia, pansytopenia, granulositytopenia, trombosytopenia, leukopenia, hemolyyttinen anemia, INR-arvon nousu/protrombiiniajan piteneminen	
Immuunijärjestelmä	-	-	yliherkkyysoireet	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus	nestevaje, painon lasku	diabetes, hypokalemia, ruokahaluun liittyvät häiriöt, aliravitsemus, hypertriglyseridemia	
Psykkiset häiriöt	-	unettomuus,	sekavuustilat,	

		depressio	paniikkikohtaukset, masentunut mieliala, heikentynyt libido	
Hermosto	-	päänsärky, letargia, huimaus, parestesiat, makuhäiriöt	afasia, muistihäiriöt, ataksia, pyörtyminen, tasapainohäiriöt, tuntohäiriöt, perifeeriset neuropatiat	Toksinen leuko- enkefalopatia (hyvin harvinainen)
Silmät	-	lisääntynyt kyynelnesteen erityys, konjunktiviitti, silmien ärsytys	heikentynyt näöntarkkuus, diplopia	Kyynelkanavan ahtauma (harvinainen), sarveiskalvon häiriöt (harvinainen), sarveiskalvo- tulehdus (harvinainen), pisteinen sarveiskalvo- tulehdus (harvinainen)
Kuulo ja tasapainoelin	-	-	pyöritys, korvakipu	
Sydän	-	-	epästabiili <i>angina pectoris</i> , <i>angina pectoris</i> , sydänlihaskemia, eteisvärinä, rytmihäiriöt, takykardia, sinustakykardia, sydämentykytys	Kammiovärinä (harvinainen), QT-ajan pidentyminen (harvinainen), kääntyvien kärkien takykardia (harvinainen), sydämen harvalyöntisyys (harvinainen), verisuonispasmi (harvinainen)
Verisuonisto	-	tromboflebiitti	syvä laskimotromboosi, hypertensio, hiussuonipurkaumat, hypotensio, kuumat aallot, kylmät raajat	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, vesinuha	keuhkoembolia, ilmarinta, veriyskökset, astma, rasituksen laukaisema hengenahdistus	
Ruoansulatus-elimistö	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, stomatiitti, vatsakivut	ruoansulatuskanavan verenvuodot, ummetus, ylävatsakivut, dyspepsia, ilmavaivat, kuiva suu	suolitukos, askites, enteriitti, gastriitti, dysfagia, alavatsakivut, esofagiitti, epämiellyttävä olo mahassa, ruokatorven refluksitauti, koliitti,	

			verta ulosteissa	
Maksa ja sappi	-	hyperbilirubinemia, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa	keltaisuus	Maksan toimintahäiriöt (harvinainen), kolestaattinen hepatiitti (harvinainen)
Iho ja ihonalainen kudος	käsi-jalkaoireyhtymä (kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia)**	ihottuma, alopesia, eryteema, kuiva iho, kutina, ihon hyperpigmentaatio, täpläinen ihottuma, ihon hilseily, dermatiitti, pigmentaatiohäiriöt, kynsimuutokset	Rakkulat, ihon haavaumat, ihottumat, urtikaria, valoyliherkkyysoireet, kämmenten ihottumat, kasvojen turvotus, purppura, sädereaktion uusiutuminen	Ihon lupus erythematosus (harvinainen), vaikeasteiset ihoreaktiot, kuten Stevens- Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen) (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos	-	raajakivut, selkäkivut, nivelkivut	nivelten turvotus, luustokivut, kasvokivut, lihasten ja luuston jäykkyys, lihasheikkous	
Munuaiset ja virtsatiet	-	-	hydronefroosi, virtsainkontinenssi, hematuria, nokturia, kreatiniinipitoisuuden nousu seerumissa	
Sukupuolielimet ja rinnat	-	-	verenvuoto emättimestä	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus, voimattomuus	kuume, perifeerinen turvotus, huonovointisuus, rintakivut	turvotus, vilunväreet, influenssan kaltaiset oireet, jäykkyysoireet, kohonnut ruumiinlämpö	

** Markkinoille tulon jälkeen kertyneen kokemuksen perusteella pitkään jatkuva tai vaikea-asteinen käsi-jalkaoireyhtymä voi lopulta johtaa sormenjalkikuvioiden häviämiseen (ks. kohta 4.4).

Kapesitabiiniyhdistelmähoito

Taulukossa 5 esitetään kapesitabiiniyhdistelmähoitoon liittyneet haittavaikutukset eri kemoterapiahoidoissa ja useassa eri käyttöaiheessa. Tiedot perustuvat yli 3 000 potilaan turvallisuusdataan. Haittavaikutukset on sisällytetty tiettyyn yleisyysluokkaan (hyvin yleinen ja yleinen) päätutkimuksissa nähdyn suurimman esiintyvyyden perusteella. Taulukossa 5 on lueteltu vain ne haittavaikutukset, joita yhdistelmähoitoon on raportoitu kapesitabiinihoitoon havaittujen haittojen **lisäksi** tai joita on **esiintynyt enemmän** kuin kapesitabiinihoitoon (ks. taulukko 4). Yhdistelmähoitoon raportoidut, melko harvinaisiksi luokitellut haittavaikutukset ovat olleet yhdenmukaiset kapesitabiinihoitoon tai toisen lääkkeen hoitoon (kirjallisuudessa ja/tai kunkin lääkkeen valmisteyhteenvedossa) raportoitujen haittavaikutusten kanssa.

Osa haittavaikutuksista on toisen yhdistelmähoitoon käytetyn valmisteen käytön yhteydessä tavallisesti esiintyviä haittavaikutuksia (esimerkiksi perifeerinen sensorinen neuropatia dosetakselin tai oksaliplatiinin kanssa, hypertensio bevasitumabin kanssa). Kapesitabiinin myötävaikutusta haittavaikutusten ilmaantumiseen ei kuitenkaan voida pois sulkea.

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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset haittavaikutukset	Yleiset haittavaikutukset	Harvinainen/ Hyvin harvinainen (valmisteen markkinoille tulon jälkeinen kokemus)
	Kaikki vaikeusasteet	Kaikki vaikeusasteet	
Infektiot	-	<i>Herpes zoster</i> , virtsatietulehdukset, sammassuussa, ylähengitystieinfektiot, vesinuha, influenssa, +infektiot, oraalinen herpes	
Veri ja imukudos	+neutropenia, +leukopenia, +anemia, +neutropeeninen kuume, trombosytopenia	luuydindepresio, +kuumeinen neutropenia	
Immuunijärjestelmä	-	yliherkkyysoireet	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	heikentynyt ruokahalu	hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperglykemia	
Psyykkiset häiriöt	-	unihäiriöt, ahdistuneisuus	
Hermosto	parestesiat ja dysestesia, perifeerinen neuropatia, perifeerinen sensorinen neuropatia, dysgeusia, päänsärky	neurotoksisuus, vapina, hermosärky, yliherkkyysoireet, hypestesia	
Silmät	lisääntynyt kyynelnesteen erityys	näköhäiriöt, kuivat silmät, silmäkipu, heikentynyt näkökyky, näön hämärtyminen	
Kuulo ja tasapainoelin	-	tinnitus, heikentynyt kuulo	
Sydän	-	eteisvärinä, sydämen iskemia/sydäninfarkti	
Verisuonisto	jalkojen turvotus, hypertensio, +emboliat ja tromboosit	punastumisreaktiot, hypotensio, hypertensiivinen kriisi, kuumat aallot, flebiitti	
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	kurkkukipu, nieluun liittyvät tuntohäiriöt	hikka, nielun ja kurkunpään kipu, dysfonia	
Ruoansulatuselimistö	ummetus,	verenvuodot	

	dyspepsia	ruoansulatuskanavan alkupäässä, suun haavaumat, gastriitti, vatsan turvotus, gastroesofageaalinen refluksitauti, suukipu, dysfagia, verenvuoto peräsuolesta, alavatsakivut, tuntohäiriöt suussa, parestesiat suussa, epämiellyttävä olo mahassa	
Maksa ja sappi	-	poikkeavuudet maksan toiminnassa	
Iho ja ihonalainen kudosis	alopesia, kynsiin liittyvät häiriöt	liikahikoilu, punoittava ihottuma, urtikaria, yöhikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudosis	lihaskivut, nivelkivut, raajakivut	leukakipu, lihasspasmit, leukalukko, lihasten heikkous	
Munuaiset ja virtsatie t	-	verivirtsaisuus, proteinuria, heikentynyt munuaisten kreatiniinipuhdistuma, dysuria	Nestevajauksesta aiheutuva akuutti munuaisten vajaatoiminta (harvinainen)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kohonnut ruumiinlämpö, heikotus, ⁺ letargia, alentunut lämmönsietokyky	limakalvotulehdus, raajakivut, kipu, vilunväreet, rintakivut, influenssankaltaiset oireet, ⁺ kuume, infuusion antoon liittyvät reaktiot, pistoskohdan reaktiot, infuusion antokohdan kipu, pistoskohdan kipu	
Vammat ja myrkytykset	-	ruhjevammat	

⁺ Jokaisen hättävaiikutuksen esiintyvyyden arvioinnissa on huomioitu kaikkia vaikeusasteita edustavat reaktiot. Sellaisten hättävaiikutusten esiintyvyydet, joiden kohdalla on merkitty “+”, perustuvat kuitenkin ainoastaan astetta III - IV oleviin reaktioihin. Jokainen hättävaiikutus on luokiteltu yhdistelmähoitojen päätutkimuksissa todetun suurimman esiintyvyyden mukaan.

Tiettyjen hättävaiikutusten tarkemmat kuvaukset

Käsi-jalkaoireyhtymä (ks. kohta 4.4)

Kapesitabiinilla suoritetuissa monoterapiatutkimuksissa, joissa potilaat saivat 1 250 mg kapesitabiinia/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan joka kolmas viikko, kaikenasteisten käsi-jalkaoireyhtymätapausten esiintyvyys oli 53 - 60 % (sisältäen suolistosyövän liittäishoitoa, metastasoituneen kolorektaalisyövän ja rintasyövän hoitoa koskevat tutkimukset). Vastaavasti esiintyvyys metastasoituneen rintasyövän hoidossa oli 63 % kapesitabiini/dosetakseli-haarassa. Kapesitabiiniyhdistelmähoidossa, jossa potilaat saivat 1 000 mg/m² kaksi

kertaa päivässä kahden viikon ajan joka kolmas viikko, kaikenasteisten käsi-jalkaoireyhtymien esiintyvyys oli 22 - 30 %.

Meta-analyysissä, johon sisältyi tiedot 14 kliinisestä tutkimuksesta, joissa hoidettiin yli 4 700 potilasta joko kapesitabiinimonoterapialla tai kapesitabiinilla yhdistettynä eri kemoterapiahoitoin useassa eri syöpätyypissä (suolisto-, kolorektaali-, maha- ja rintasyövässä), kaikenasteista käsi-jalkaoireyhtymää esiintyi 2 066 (43 %) potilaalla 239 päivän mediaaniajan (95 %:n luottamusväli: 201 - 288) kuluttua kapesitabiinihoidon aloittamisesta. Yhdistämällä kaikkien tutkimusten tulokset seuraavat kovariaatit korreloivat tilastollisesti merkitsevästi lisääntyneeseen käsi-jalkaoireyhtymän esiintymisriskiin: kapesitabiinin aloitusannoksen suurentaminen (gramma), kumulatiivisen kapesitabiiniannoksen pienentäminen (0,1*kg), lisääntynyt suhteellinen annosintensiteetti ensimmäisten 6 viikon aikana, hoitoajan pidentäminen (viikkoja), potilaan korkeampi ikä (10 vuoden lisäyksin), naissukupuoli ja hyvä ECOG-suorituskyky lähtötasossa (0 vs. ≥ 1).

Ripuli (ks. kohta 4.4)

Kapesitabiini voi aiheuttaa ripulia, ja sitä on havaittu jopa 50 %:lla potilaista.

Meta-analyysissä, johon sisältyy tulokset 14 kliinisestä tutkimuksesta, joissa kapesitabiinihoitoa saivat yli 4 700 potilasta, seuraavien kovariaattien todettiin lisäävän ripulin esiintymisriskiä tilastollisesti merkitsevästi: kapesitabiinin aloitusannoksen nostaminen (gramma), tutkimuksen hoitoajan pidentäminen (viikkoja), korkeampi ikä (10 vuoden lisäyksin) ja naissukupuoli. Seuraavat kovariaatit alensivat tilastollisesti merkitsevästi ripulin esiintymisriskiä: kumulatiivisen kapesitabiiniannoksen alentaminen (0,1*kg) ja lisääntynyt suhteellinen annosintensiteetti ensimmäisen 6 viikon aikana.

Sydäntoksisuus (ks. kohta 4.4)

Taulukoissa 4 ja 5 kuvattujen haittavaikutusten lisäksi myös seuraavia haittavaikutuksia (esiintyvyys alle 0,1 %) on liittynyt kapesitabiinimonoterapiaan: kardiomyopatia, sydämen vajaatoiminta, äkkikuolemat ja kammioisällyöntisyys. Tiedot perustuvat seitsemän kliinisen tutkimuksen turvallisuustiedoista yhdistettyyn analyysiin, johon sisältyy 949 potilaan tiedot (kaksi faasi III:n ja viisi faasi II:n kliinistä tutkimusta metastasoituneessa kolorektaalisyövässä ja metastasoituneessa rintasyövässä).

Enkefalopatia

Taulukoissa 4 ja 5 esitettyjen haittavaikutusten lisäksi, ja yllämainittuun yhdistettyyn, seitsemän kliinisen tutkimuksen turvallisuustiedoista koottuun analyysiin perustuen, enkefalopatiaa on myös ilmennyt kapesitabiinimonoterapian yhteydessä. Sen esiintyvyys on alle 0,1 %

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat (ks. kohta 4.2)

Kapesitabiinimonoterapiaa sekä kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa koskevien turvallisuustietojen analyysi osoitti, että hoitoon liittyviä asteiden III ja IV sekä vakavia haittavaikutuksia esiintyi 60 vuotta täyttäneillä potilailla enemmän kuin alle 60-vuotiailla. Kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoitoa saaneet, 60 vuotta täyttäneet potilaat keskeyttivät hoitonsa alkuvaiheessa haittavaikutusten vuoksi useammin kuin alle 60-vuotiaat.

14 kliinistä tutkimusta (ja yli 4 700 kapesitabiinihoitoa saanutta potilasta) kattavan meta-analyysin yhdistetyt tulokset osoittavat, että kaikissa kliinisissä tutkimuksissa potilaan lisääntynyt ikä (10 vuoden lisäyksin) on tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä suurentuneeseen käsi-jalkaoireyhtymän ja ripulin kehittymisriskiin sekä pienentyneeseen neutropeniariskiin.

Sukupuoli

14 kliiniseen tutkimukseen ja yli 4 700 kapesitabiinia saaneen potilaan tietoihin perustuva meta-analyysi osoitti naissukupuolen lisäävän käsi-jalkaoireyhtymän ja ripulin esiintyvyyttä sekä vähentävän neutropenian esiintyvyyttä tilastollisesti merkitsevästi.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2)

Kapesitabiinimonoterapiaa kolorektaalisyöpänsä hoitoon saaneiden, lähtötilanteessa munuaisten vajaatoiminnasta kärsineiden potilaiden turvallisuustietojen analyysi osoitti hoitoon liittyvien asteen III ja IV haittavaikutusten esiintyvyyden kasvaneen suhteessa normaalin munuaisfunktion omaaviin potilaisiin [36 % (n = 268) potilaista, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa ja 41 % (n = 257) lievän, sekä 54 % (n = 59) kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä] (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 kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla (21 % kahden ensimmäisen hoitajakson aikana) verrattuna potilaisiin, joilla ei ollut munuaisten vajaatoimintaa (5 %) tai joilla oli lievä vajaatoiminta (8 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi tai Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Akuutti yliannostus ilmenee pahoinvointina, oksenteluna, ripulina, limakalvotulehduksena, ruoansulatuskanavan ärsytyksenä ja verenvuotona sekä luuytimen heikentyneenä toimintana. Yliannostustapausten hoitoon kuuluvat tavanomaiset terapeuttiset ja elintoimintoja tukevat hoidot, joiden tavoitteena on kliinisten oireiden korjaaminen sekä niistä aiheutuvien mahdollisten komplikaatioiden ennaltaehkäisy.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat (antimetaboliitit)
ATC-koodi: L01BC06

Kapesitabiini on ei-sytotoksinen fluoropyrimidiinikarbamaatti, joka suun kautta annettuna toimii sytotoksisen metaboliittinsa, 5-fluorourasiilin (5-FU), esiasteena. Kapesitabiini aktivoituu usean eri entsymaattisen vaiheen kautta (ks. kohta 5.2). Aktivaatioketjun viimeiseen, 5-FU:ta synnyttävään vaiheeseen osallistuvaa entsyymiä, tymidiinifosforylaasia (ThyPase), on tuumorikudoksessa, mutta myös normaaleissa kudoksissa, joskin pienempiä määriä. Ihmisen syöpää kuvaavissa malleissa, joissa käytettiin toisista lajeista peräisin olevia kudossiirteitä, kapesitabiinilla osoittautui olevan synergistinen vaikutus yhdessä dosetakselin kanssa. Tämän yhteisvaikutus voi olla seurausta dosetakselin aikaansaamasta tymidiinifosforylaasiaktiivisuuden lisääntymisestä.

5-FU:n on osoitettu estävän deoksiuridyylihapon metyloitumista tymidyylihapoksi anabolisissa prosesseissa ja siten häiritsevän deoksiribonukleinihapon (DNA) synteesiä. 5-FU johtaa myös RNA:n ja proteiinisynteesin estoon soluissa. 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 selvimmän vilkkaasti kasvavissa soluissa, jotka metaboloivat 5-FU:ta muita soluja nopeammin.

Paksusuoli- ja kolorektaalisyöpä

Kapesitabiinimonoterapia paksusuolisyövän liitännäishoitona

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). Kyseisessä tutkimuksessa 1 987 potilasta satunnaistettiin saamaan joko kapesitabiinia (1 250 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen yhden viikon tauko; kolmen viikon hoitajaksoja jatkettiin 24 viikon ajan) tai 5-FU:ta ja leukovoriinia (Mayo-

hoito: 20 mg/m² leukovoriinia laskimonsisäisesti, jota seurasi 425 mg/m² 5-FU:ta laskimonsisäisinä boluksina päivinä 1 - 5 joka 28. päivä 24 viikon ajan). Tällöin kapesitabiini oli vähintään yhtä tehokas kuin laskimonsisäisenä hoitona annettu 5-FU/LV tautivapaan elinajan suhteen protokollan mukaisessa potilasjoukossa (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,80 - 1,06). Kun koko satunnaistettu potilasjoukko huomioitiin, tilastollinen testi osoitti seuraavia tautivapaan elinajan ja kokonaiselinajan riskisuhteita (kapesitabiini vs. 5-FU/LV): 0,88 (95 %:n luottamusväli 0,77 - 1,01; p = 0,068) ja 0,86 (95 %:n luottamusväli 0,74 - 1,01; p = 0,060). Tilastollisessa analyysissä seuranta-ajan mediaani oli 6,9 vuotta. Etukäteen suunnitellussa Coxin monimuuttuja-analyysissä kapesitabiini oli tehokkaampi kuin 5-FU/LV-bolus. Seuraavat tekijät määriteltiin etukäteen mukaanottokriteereiksi tilastollisen analyysimallin suunnitelmassa: ikä, aika leikkauksesta satunnaistamiseen, sukupuoli, CEA:n lähtötaso, imusolmukkeiden lähtötaso ja potilaan kotimaa. Koko satunnaistetussa potilasjoukossa kapesitabiini oli tehokkaampi 5-FU/LV-annosteluun verrattuna tautivapaassa elinajassa (riskisuhde 0,849; 95 %:n luottamusväli 0,739 - 0,976; p = 0,0212) kuten myös kokonaiselinajassa (riskisuhde 0,828; 95 %:n luottamusväli 0,705 - 0,971; p = 0,0203).

Kapesitabiiniyhdistelmähoito paksusuolisyövän liitännäishoitona

Yhden satunnaistetun, kontrolloidun, faasi III monikeskustutkimuksen tulokset tukevat kapesitabiinin ja oksaliplatiinin (XELOX) yhdistelmän käyttöä liitännäishoitona paksusuolisyöpäpotilaille, joilla on asteen III (Dukes C) paksusuolisyöpä (tutkimus NO16968). Tässä tutkimuksessa 944 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinia (1 000 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen yhden viikon tauko; kolmen viikon hoitajaksoja jatkettiin 24 viikon ajan) yhdistettynä oksaliplatiiniin (130 mg/m² laskimonsisäisenä, kahden tunnin infuusiona 3 viikon hoitajakson 1. päivänä). 942 potilasta puolestaan satunnaistettiin saamaan boluksena 5-FU:ta ja leukovoriinia. Tautivapaata elinaikaa (DFS) koskevassa ensisijaisessa ITT-populaatiota käsitäneessä analyysissä kapesitabiini osoittautui merkitsevästi paremmaksi kuin 5-FU/LV (riskisuhde = 0,80, 95 %:n luottamusväli = 0,69 - 0,93; p = 0,0045). Kolmen vuoden kohdalla DFS oli kapesitabiinihaarassa 71 % ja 5-FU/LV-haarassa 67 %. Toissijaisen päätetapahtuman, taudin uusiutumisesta vapaan elinajan (RFS) analyysi tukee näitä tuloksia, kun verrattiin XELOX-haaraa 5-FU/LV-haaraan (riskisuhde = 0,78; 95 %:n luottamusväli = 0,67 - 0,92; p = 0,0024). XELOX-hoidolla saatiin viitteitä paremmasta kokonaiselinajasta (riskisuhde = 0,87; 95 %:n luottamusväli = 0,72 - 1,05; p = 0,1486), joka tarkoitti kuoleman riskin 13 %:n pienenemistä. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli XELOX-haarassa 78 % ja 5-FU/LV-haarassa 74 %. Tehoa kuvaavat tulokset perustuvat mediaaniseuranta-aikoihin, jotka olivat kokonaiselinajalle 59 kk ja DFS:lle 57 kk. Haittatapahtumiin liittyvät hoidon keskeytykset olivat ITT-populaatiossa yleisempiä XELOX-yhdistelmähoitohaarassa (21 %) kuin 5-FU/LV-monoterapiahaarassa (9 %).

Kapesitabiinimonoterapia metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa

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

Kapesitabiiniyhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoitona

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

hoitoryhmään (XELOX + lumelääke, FOLFOX-4 + lumelääke, XELOX + bevasitsumabi ja FOLFOX-4 + bevasitsumabi). Hoito-ohjelmat on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6: Tutkimuksen NO16966 hoito-ohjelmat (metastasoitunut kolorektaalisyöpä, eli mCRC)

	Hoito	Aloitussanos	Hoito-ohjelma
FOLFOX-4 tai FOLFOX-4 + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	85 mg/m ² kahden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona	Oksaliplatiinia päivänä 1 joka toinen viikko.
	Leukovoriini	200 mg/m ² kahden tunnin laskimonsisäisenä infuusiona	Leukovoriinia päivinä 1 ja 2 joka toinen viikko.
	5-fluorourasiili	400 mg/m ² laskimonsisäisenä boluksena, jonka jälkeen 600 mg/m ² 22 tunnin laskimonsisäisenä infuusiona	5-fluorourasiili laskimonsisäisenä boluksena/-infuusiona päivinä 1 ja 2 joka toinen viikko.
	Lumelääke tai bevasitsumabi	5 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona 30 - 90 minuutin kuluessa.	Joka toinen viikko päivänä 1 ennen FOLFOX-4-hoitoa.
XELOX tai XELOX + bevasitsumabi	Oksaliplatiini	130 mg/m ² laskimonsisäisenä infuusiona kahden tunnin kuluessa	Oksaliplatiinia päivänä 1 joka kolmas viikko.
	Kapesitabiini	1 000 mg/m ² suun kautta kahdesti vuorokaudessa.	Kapesitabiinia suun kautta kahdesti vuorokaudessa kahden viikon ajan (jonka jälkeen yhden viikon tauko)
	Lumelääke tai bevasitsumabi	7,5 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona 30 - 90 minuutin kuluessa	Päivänä 1 ennen XELOX-hoitoa, kolmen viikon välein.
5-fluorourasiili: laskimonsisäiset bolusinjektiot heti leukovoriinin jälkeen.			

Kun XELOX-hoitoa saaneita tutkimusryhmiä verrattiin yleisesti FOLFOX-4-hoitoa saaneisiin tutkimusryhmiin, XELOX-hoidon havaittiin olleen taudin etenemisestä vapaana elinaikana osoitettuna vähintään yhtä tehokas (non-inferior) sekä hoitoa saamaan soveltuvilla potilailla että intention-to-treat-potilasryhmässä (ks. taulukko 8). Tulokset osoittavat, että XELOX on eloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 8). XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmän ja FOLFOX-4-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmän vertailu toteutettiin ennalta määritellyn eksploratiivisen analyysin avulla. XELOX-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä oli tässä alaryhmien vertailussa taudin etenemisestä vapaan elinajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4-hoidon ja bevasitsumabin yhdistelmä (riskisuhde 1,01; 97,5 %:n luottamusväli 0,84 - 1,22). Ensisijaisten analyysien ajankohtana intent-to-treat -ryhmän seuranta-ajan mediaani oli 1,5 vuotta. Taulukossa 8 on lisäksi

esitetty tiedot vuoden jatko seuranta-ajan jälkeen tehdyistä analyyseistä. Hoidon aikainen taudin etenemisestä vapaata elinaikaa (PFS) koskeva analyysi ei kuitenkaan vahvistanut yleisiä, taudin etenemisestä vapaata aikaa (PFS) ja kokonaiselinaikaa (OS) koskevien analyysien tuloksia: XELOX- ja FOLFOX-4-hoitosten riskisuhde oli 1,24 ja 97,5 %:n luottamusväli 1,07 - 1,44. Vaikka herkkyysanalyysit osoittavat hoito-ohjelmien erojen sekä kasvaimen arvioinnin ajoituksen vaikuttavan hoidon aikaiseen PFS-analyyysiin, täydellistä selitystä tälle tulokselle ei ole.

Taulukko 7: Tutkimuksessa NO16966 hoidon vähintään yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) osoittaneet, keskeisimmät tehoa koskevat tulokset

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
XELOX / XELOX+P / XELOX+BV		FOLFOX-4 / FOLFOX-4+P / FOLFOX-4+BV	
(EPP*: n = 967; ITT**: n = 1 017		(EPP*: n = 937; ITT**: n = 1 017	
Potilasryhmä	Mediaaniaika tapahtumaan (vrk)	Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)	
Muuttuja: Taudin etenemisestä vapaa elinaika			
EPP	241	259	1,05 (0,94 - 1,18)
ITT	244	259	1,04 (0,93 - 1,16)
Muuttuja: Kokonaiselossaoloaika			
EPP	577	549	0,97 (0,84 - 1,14)
ITT	581	553	0,96 (0,83 - 1,12)
TILANNE VUODEN KESTÄNEEN JATKOSEURANNAN JÄLKEEN			
Potilasryhmä	Mediaaniaika tapahtumaan (vrk)	Riskisuhde (97,5 %:n luottamusväli)	
Muuttuja: Taudin etenemisestä vapaa elinaika			
EPP	242	259	1,02 (0,92 - 1,14)
ITT	244	259	1,01 (0,91 - 1,12)
Muuttuja: Kokonaiselossaoloaika			
EPP	600	594	1,00 (0,88 - 1,13)
ITT	602	596	0,99 (0,88 - 1,12)

*EPP = hoitoon soveltuvat potilaat; **ITT = intent-to-treat-populaatio

Satunnaistetussa, kontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (CAIRO) tutkittiin kapesitabiinin (aloitusannos 1000 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein) ja irinotekaanin yhdistelmän käyttöä metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden ensilinjan hoitona. 820 potilasta satunnaistettiin saamaan joko jaksottaista hoitoa (n=410) tai yhdistelmähoitoa (n=410). Potilaat saivat jaksottaisessa hoito-ohjelmassa ensilinjan hoitona kapesitabiinia (1250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan), toisen linjan hoitona irinotekaanin (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 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 etenemisvapaan eloonjäämisen mediaani oli kapesitabiini - monoterapian yhteydessä 5,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,1–6,2 kuukautta) ja XELIRI-hoidon yhteydessä 7,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli, 7,0–8,3 kuukautta, p=0,0002). Ensilinjan XELIRI- hoitoon liittyi kuitenkin suurentunut maha-suolikanavan toksisuuden ja neutropenian esiintyvyys (XELIRI-hoidossa 26 % ja ensilinjan kapesitabiinihoidossa 11 %).

XELIRI-hoitoa on verrattu kolmessa satunnaistetussa tutkimuksessa 5-FU + irinotekaanin – yhdistelmään (FOLFIRI) metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. XELIRI-hoito koostui

kapesitabiinista 1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen viikon hoitosyklin päivinä 1–14 yhdistettynä irinotekaaniannokseen 250 mg/m² päivänä 1. Potilaat satunnaistettiin suurimmassa tutkimuksessa (BICC-C-tutkimus) joko avoimeen FOLFIRI-hoittoon (n = 144), 5-FU-hoittoon boluksena (mIFL) (n = 145) tai XELIRI-hoittoon (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-hoittoon verrattuna (ripulia esiintyi XELIRI-hoidossa 48 % :lla ja FOLFIRI-hoidossa 14 % :lla potilaista).

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

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

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

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

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin II monikeskustutkimuksesta (AIO KRK 0604) saadut tiedot tukevat kapesitabiinin (aloitusannos 800 mg/m² kahden viikon ajan kolmen viikon välein), irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmän käyttöä ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon. 120 potilasta satunnaistettiin muunnettuun XELIRI-hoittoon kapesitabiinin, irinotekaaniin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 800 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko, irinotekaani 200 mg/m² 30 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitsumabi 7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Yhteensä 127 potilasta satunnaistettiin hoitoon kapesitabiinin, oksaliplatiinin ja bevasitsumabin yhdistelmällä (kapesitabiini 1000 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jota seuraa 7 vuorokauden tauko, oksaliplatiini 130 mg/m² kahden tunnin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein ja bevasitsumabi 7,5 mg/kg 30–90 minuutin kestoisena infuusiona päivänä 1 kolmen viikon välein). Tutkittavan potilasjoukon seurannan keskimääräinen kesto-aika oli 26,2 kuukautta, ja hoitovasteet esitetään taulukossa.

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

Kapesitabiiniyhdistelmähoito metastasoituneen kolorektaalisyövän toisen linjan hoitona

Satunnaistetusta kontrolloidusta faasin III kliinisestä monikeskustutkimuksesta (NO16967) saadut tiedot tukevat kapesitabiiniin ja oksaliplatiinin käyttöä yhdistelmänä toisen linjan hoitona metastasoituneen kolorektaalisyövän hoidossa. 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-ohjelmat (ilman lumelääkettä tai bevasitsumabia) taulukosta 6. XELOX-hoidon osoitettiin olevan vähintään yhtä tehokas (non-inferior) kuin FOLFOX-4 taudin etenemisestä vapaan elinajan suhteen sekä ennalta sovitut kriteerit täyttävien potilaiden (per protocol) ryhmässä että intent-to-treat-ryhmässä (ks. taulukko 9). Tulokset viittaavat siihen, että XELOX on kokonaiseloonjäämisajan suhteen yhtä tehokas kuin FOLFOX-4 (ks. taulukko 9). Intent-to-treat-ryhmän seuranta-ajan mediaani oli ensisijaisten analyysien ajankohtana 2,1 vuotta. Myös kuuden kuukauden jatkoseurannan jälkeen tehtyjen analyysien tulokset on esitetty taulukossa 9.

Taulukko 9: Tutkimuksessa NO16967 hoidon vähintään yhtä tehokkaaksi (non-inferiority) osoittaneet, keskeisimmät tehoa koskevat tulokset

ENSISIJAINEN ANALYYSI			
XELOX (PPP*: n = 251; ITT**: n = 313)		FOLFOX-4 (PPP*: n = 252; ITT**: n = 314)	
Potilasryhmä	Mediaaniaika tapahtumaan (vrk)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	
Muuttuja: Taudin etenemisestä vapaa elinaika			
PPP	154	168	1,03 (0,87 - 1,24)
ITT	144	146	0,97 (0,83 - 1,14)
Muuttuja: Kokonaiselossaoloaika			
PPP	388	401	1,07 (0,88 - 1,31)
ITT	363	382	1,03 (0,87 - 1,23)
TILANNE 6 KUUKAUDEN KULUTTUA			
Potilasryhmä	Mediaaniaika tapahtumaan (vrk)	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	
Muuttuja: Taudin etenemisestä vapaa elinaika			
PPP	154	166	1,04 (0,87 - 1,24)
ITT	143	146	0,97 (0,83 - 1,14)
Muuttuja: Kokonaiselossaoloaika			
PPP	393	402	1,05 (0,88 - 1,27)
ITT	363	382	1,02 (0,86 - 1,21)

*PPP = per protocol -potilaat; **ITT = intent-to-treat-potilaat

Edennyt mahasyöpä

Tulokset satunnaistetusta, kliinisestä faasin III monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin verrokkiryhmää, tukevat kapesitabiinin käyttöä ensilinjan hoitona potilaille, joilla on edennyt mahasyöpä (ML17032). Tässä tutkimuksessa 160 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinia (annostuksella 1 000 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, jonka jälkeen 7 päivän tauko) ja sisplatiinia (80 mg/m² kahden tunnin infuusiona joka kolmas viikko). Yhteensä 156 potilasta satunnaistettiin saamaan 5-FU:ta (annostuksella 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 taudin etenemisestä vapaan elinajan suhteen (protokollan mukainen analyysi) (riskisuhde 0,81; 95 %:n luottamusväli: 0,63 - 1,04). Taudin etenemisestä vapaan elinajan mediaani oli 5,6 kuukautta kapesitabiinilla + sisplatiinilla ja 5,0 kuukautta 5-FU:lla + sisplatiinilla. Eloönjäämisajan (kokonaiselinaika) kestoa koskeva riskisuhde oli yhdenmukainen taudin etenemisestä vapaan elinajan riskisuhteen kanssa (riskisuhde 0,85; 95 %:n luottamusväli: 0,64 - 1,13). Eloönjäämisajan mediaani oli 10,5 kuukautta kapesitabiinilla + sisplatiinilla ja 9,3 kuukautta 5-FU:lla + sisplatiinilla.

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

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

Primaariset tehoa koskevat analyysit protokollan mukaisella potilasjoukolla osoittivat kapesitabiini- ja 5-FU - pohjaisten hoitojen olevan yhtä tehokkaat kokonaiselinajan suhteen (riskisuhde 0,86; 95 %:n luottamusväli: 0,8 - 0,99) sekä samoin oksaliplatiini- ja sisplatiinipohjaisten hoitojen (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli: 0,80 - 1,1). Kokonaiseloonjäämisajan mediaani oli 10,9 kuukautta kapesitabiini- ja 9,6 kuukautta 5-FU -pohjaisessa hoidossa. Kokonaiseloonjäämisajan mediaani oli 10,0 kuukautta sisplatiini- ja 10,4 kuukautta oksaliplatiinipohjaisessa hoidossa.

Kapesitabiinia on käytetty myös yhdistelmähoidossa oksaliplatiinin kanssa edenneen mahasyövän hoidossa. Kapesitabiinimonoterapiatutkimukset ovat osoittaneet kapesitabiinin olevan tehokas edenneen mahasyövän hoidossa.

Paksusuoli-, kolorektaali- ja edenneen mahasyövän meta-analyysi

Kuuden kliinisen lääketutkimuksen (tutkimukset SO14695, SO14796, M66001, NO16966, NO16967, M17032) meta-analyysi tukee sitä, että kapesitabiini voisi korvata 5-FU:n mahasyövän hoidossa sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona. Yhdistetty analyysi käsittää tiedot 3 097 potilaasta, jotka saivat kapesitabiinia sisältänyttä hoito-ohjelmaa, ja tiedot 3 074 potilaasta, jotka saivat 5-FU:ta sisältänyttä hoito-ohjelmaa. Eloönjäämisajan mediaani oli 703 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 671 - 745) kapesitabiinia sisältänyttä hoito-ohjelmaa saaneilla ja 683 vuorokautta (95 %:n luottamusväli: 646 - 715) 5-FU:ta sisältänyttä hoito-ohjelmaa saaneilla potilailla. Kokonaiseloonjäämisajan riskisuhde oli 0,94 (95 %:n luottamusväli: 0,89 - 1,00; p = 0,0489), mikä osoittaa, että kapesitabiinia sisältävät hoito-ohjelmat olivat yhtä tehokkaita 5-FU:ta sisältäviin hoito-ohjelmiin verrattuna.

Rintasyöpä

Kapesitabiinin yhdistelmähoito dosetakselin kanssa edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitona

Tulokset yhdestä satunnaistetusta, kliinisestä faasin III monikeskustutkimuksesta, jossa käytettiin verrokkiryhmää, tukevat kapesitabiinin käyttöä yhdistelmähoitona dosetakselin kanssa potilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä ja joilla hoito sytotoksisella kemoterapialla, antrasykliini mukaan lukien, ei ole tuottanut tulosta. Tässä tutkimuksessa 255 potilasta satunnaistettiin saamaan kapesitabiinin (annostuksella 1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen viikon tauko) ja dosetakselin (75 mg/m² yhden tunnin i.v.-infuusiona joka kolmas viikko) yhdistelmähoitoa. 256 potilasta satunnaistettiin puolestaan saamaan hoitoa dosetakselilla yksinään (annostuksella 100 mg/m² yhden tunnin i.v.-infuusiona joka kolmas viikko). Eloönjäämis aika oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoito saaneissa ryhmässä kuin dosetakselimonoterapiaryhmässä (p = 0,0126). Eloönjäämisajan mediaani oli 442 päivää kapesitabiinilla + dosetakselilla ja 352 päivää dosetakselilla yksinään. Kaikista satunnaistetuista potilaista objektiivisen hoitovasteen saavuttivat (tutkijoiden arvion mukaan) 41,6 % kapesitabiinia + dosetakselia saaneista, ja 29,7 % dosetakselia yksinään saaneista potilaista; p = 0,0058. Aika taudin etenemiseen oli pidempi kapesitabiinin ja dosetakselin yhdistelmähoito saaneiden ryhmässä (p < 0,0001). Mediaaniaika taudin etenemiseen oli 186 päivää kapesitabiinilla + dosetakselilla ja 128 päivää dosetakselilla yksinään.

Kapesitabiinimonoterapia sen jälkeen, kun taksaaneja tai antrasykliiniä sisältävä solunsalpaajahoito on osoittautunut tehottomaksi, tai kun antrasykliinihoitoa ei voida antaa

Tulokset kahdesta kliinisestä faasin II monikeskustutkimuksesta tukevat kapesitabiinin käyttöä monoterapiana potilaille, joille solunsalpaajahoito taksaaneilla ja antrasykliineillä ei ole tuottanut tulosta tai joille antrasykliinihoito ei sovi. Näissä tutkimuksissa yhteensä 236 potilasta saivat hoitoa kapesitabiinilla (annostuksella 1 250 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen yhden viikon tauko). Objektiiviset hoitovasteet olivat (tutkijoiden arvion mukaan) 20 % ensimmäisessä tutkimuksessa ja 25 % toisessa tutkimuksessa. Mediaaniajat taudin etenemiseen olivat vastaavasti 93 ja 98 päivää. Eloönjäämisajan mediaanit olivat 384 ja 373 päivää.

Kaikki indikaatiot

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

Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

Kapesitabiinin farmakokinetiikkaa on selvietty annosvälillä 502 - 3 514 mg/m²/vrk. Päivinä 1 ja 14 mitatut kapesitabiinin, 5'-deoksi-5-fluorosytidiinin (5'-DFCR) ja 5'-deoksi-5-fluorouridiinin (5'-DFUR) farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaiset. 5-FU:n AUC-arvo oli kuitenkin 30 - 35 % suurempi päivänä 14 kuin päivänä 1. Kapesitabiiniannoksen pienentäminen vähentää systeemistä altistusta 5-FU:lle suhteessa enemmän kuin mitä annos pienenee. Tämä ilmiö johtuu lääkeaineen aktiivisen metaboliitin epälineaarista farmakokinetiikasta.

Imeytyminen

Suun kautta otettu kapesitabiiniannos imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Imeytymisen jälkeen lääkeaine pilkkoutuu suurelta osin metaboliiteikseen, 5'-DFCR:ksi ja 5'-DFUR:ksi. Samanaikainen ruokailu hidastaa kapesitabiinin imeytymistä, mutta sillä on vain vähäinen vaikutus 5'-DFUR:n sekä kyseisen metaboliitin alametaboliitti 5-FU:n AUC-arvoihin. Päivänä 14 ruokailun jälkeen otetun 1 250 mg/m² annoksen aikaansaamat huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}-arvot ilmaistuna yksikössä mikrog/ml) olivat 4,67 kapesitabiinille, 3,05 5'-DFCR:lle, 12,1 5'-DFUR:lle, 0,95 5-FU:lle ja 5,46 FBAL:lle. Ajat huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (T_{max} ilmaistuna tunneissa) olivat vastaavasti 1,50; 2,00; 2,00; 2,00 ja 3,34. AUC_{0-∞}-arvot ilmaistuna yksikössä mikrog*h/ml olivat 7,75; 7,24; 24,6; 2,03 ja 36,3.

Jakautuminen

Ihmisplasmassa suoritettujen *in vitro* -kokeiden tulokset osoittaneet kapesitabiinin sitoutuvan plasman proteiineihin (pääosin albumiiniin) 54 prosenttisesti, 5'-DFCR:n 10 %:sti, 5'-DFUR:n 62 %:sti ja 5-FU:n 10 %:sti

Biotransformaatio

Maksan karboksyyliesteri hajottaa ensin kapesitabiinin 5'-DFCR:ksi, joka puolestaan muuntuu 5'-DFUR:ksi pääosin maksassa ja kasvainkudoksissa sijaitsevan sytydiiniideaminaasin vaikutuksesta. Tymiiniifosforylaasi (ThyPase) jatkaa 5'-DFUR:n katalyyttistä aktivoimista edelleen. Katalyyttiseen aktivaatioon osallistuvia entsyymejä on sekä kasvainkudoksessa että terveessä kudoksessa, mutta terveessä kudoksessa näitä entsyymejä on yleensä vähäisemmässä määrin. Kapesitabiinin asteittain etenevä, entsyymaattinen biotransformaatio 5-FU:ksi johtaa suurempiin 5-FU-pitoisuuksiin tuumorikudoksissa verrattuna terveisiin kudoksiin. Kolorektaalituumorien kohdalla 5-FU:n syntyminen näyttäisi suurimmaksi osaksi tapahtuvan kasvainkudoksen stroomasoluissa. Suun kautta otetun kapesitabiiniannoksen jälkeen kolorektaalisyöpöpotilaiden tuumorissa ja sen viereisissä kudoksissa olevien 5-FU-pitoisuuksien suhde oli 3,2 (vaihteluväli 0,9 - 8,0). Tuumorissa ja plasmassa olevien 5-FU-pitoisuuksien suhde oli puolestaan 21,4 (vaihteluväli 3,9 - 59,9; n = 8), kun taas terveessä kudoksessa ja plasmassa olevien pitoisuuksien suhde oli 8,9 (vaihteluväli 3,0 - 25,8; n = 8). Tymiiniifosforylaasin aktiiviteettiä on mitattu, jolloin sen havaittiin olleen nelinkertainen primaarisessa kolorektaalituumorissa viereiseen normaalkudokseen verrattuna. Immunohistokemiallisten tutkimusten perusteella tymiiniifosforylaasia 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-fluorouridopropionihappoa (FUPA). Lopulta beeta-ureido-propionaasi pilkkoo FUPA:n edelleen alfa-fluoro-beeta-alaniiniksi (FBAL), joka erittyy virtsaan. Dihydropyrimidiinidehydrogenaasin (DPD) aktiivisuus on tätä metabolianopeutta rajoittava vaihe. DPD:n puute voi johtaa lisääntyneeseen kapesitabiinitoksisuuteen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Eliminaatio

Kapesitabiinin eliminaation puoliintumisaika (t_{1/2} ilmaistuna tunneissa) on 0,85, 5'-DFCR:n 1,11; 5'-DFUR:n 0,66; 5-FU:n 0,6 ja FBAL:n 3,23. Kapesitabiini ja sen metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan, josta 95,5 % otetusta kapesitabiiniannoksesta on todettavissa. Ulosteisiin erittyminen on hyvin vähäistä (2,6 %). Virtsaan erittyvä päämetaboliitti on FBAL (noin 57 % annoksesta). Noin 3 % otetusta annoksesta erittyy virtsaan muuttumattomana.

Yhdistelmähoito:

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

Farmakokinetiikka erityispopulaatio-ryhmien osalta

Kapesitabiinihoitoa annostuksella 1 250 mg/m² kahdesti vuorokaudessa saaneiden 505 kolorektaalisyöpöpotilaan tuloksista suoritettiin farmakokineettinen populaatioanalyysi. Potilaan sukupuoli, maksametastaasien olemassaolo tai puuttuminen lähtötilanteessa, Karnofskyn toimintakykyluokka, kokonaisbilirubiini, seerumin albumiini, ASAT tai ALAT eivät vaikuttaneet tilastollisesti merkittävästi 5'-DFUR:n, 5-FU:n tai FBAL:n farmakokinetiikkaan.

Potilaat, joilla on maksametastaasien aiheuttama maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella kapesitabiiniin biologinen hyötyosuus ja potilaan altistus 5-FU:lle saattavat olla tavallista suuremmat sellaisilla syöpäpotilailla, joilla on maksametastaaseista johtuva lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joilla vajaatoimintaa ei ole. Tietoja vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden farmakokinetiikasta ei ole.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Etniset tekijät

Kun kapesitabiinia annettiin suun kautta 825 mg/m² kaksi kertaa päivässä 14 vuorokauden ajan, japanilaisilla potilailla (n = 18) havaittiin noin 36 % pienemmät C_{max}- ja 24 % pienemmät AUC-arvot verrattuna valkoihoisiin (n = 22). Japanilaisilla potilailla myös FBAL:n C_{max}-arvo oli noin 25 % pienempi ja AUC-arvo 34 % pienempi kuin valkoihoisilla. Näiden erojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Altistumisessa muille metaboliiteille (5'-DFUR, 5'-DFUR ja 5-FU) ei ollut merkittävää eroa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä kokeissa päivittäiset suun kautta annetut kapesitabiiniannokset Cynomolgus-apinoille ja hiirille aiheuttivat fluoropyrimidiinille tyypillisiä toksisia vaikutuksia eläinten ruoansulatuskanavassa, imukudoksissa ja hematopoeettisessa järjestelmässä. Kyseiset toksisuudet 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 toistuvasti suun kautta annettujen annosten (1 379 mg/m²/vrk) yhteydessä.

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

Tavanomaisissa hedelmällisyyttä koskeneissa tutkimuksissa kapesitabiinia saaneilla naarashiirillä havaittiin heikentynyttä hedelmällisyyttä. Tämä vaikutus meni kuitenkin ohi lääkkeettömän jakson aikana. 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa havaittiin lisäksi atrofisia ja degeneratiivisia muutoksia uroshiirten lisääntymiselimissä, mutta nämäkin vaikutukset menivät ohi lääkkeettömän jakson aikana (ks kohta 4.6).

Alkiotoksisuutta ja teratogeenisuutta selvittäneissä hiirikokeissa havaittiin annoksesta riippuvaa sikiöiden resorptiota ja teratogeenisuutta. Apinoilla keskenmenoja ja sikiökuolleisuutta todettiin isoilla annoksilla, mutta teratogeenisuudesta ei sen sijaan nähty viitteitä.

Kapesitabiini ei ole osoittanut merkkejä mutageenisuudesta bakteereilla (Amesin testi) tai nisäkässoluilla (kiinanhamsterin V79/HPRT-geenimutaatiokokeet) suoritetuissa *in vitro* -kokeissa. Muiden nukleosidianalogien

(eli 5-FU:n) tavoin, kapesitabiini oli klastogeeninen ihmisen lymfosyyteissä (*in vitro*), ja hiirillä suoritettussa luuytimen mikrotumatestissä havaittiin positiivinen trendi (*in vivo*).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti,
mikrokiteinen selluloosa (E 460),
hypromelloosi (E 464),
kroskarmelloosinatrium,
magnesiumstearaatti (E 572).

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E 464),
titaanidioksidi (E 171),
makrogoli 6000,
punainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaustyyppi:

PVC/PVDC-alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

500 mg:n tabletit: 120 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

500 mg: 29659

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.2.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.11.2016